

Palaiseau

THESE

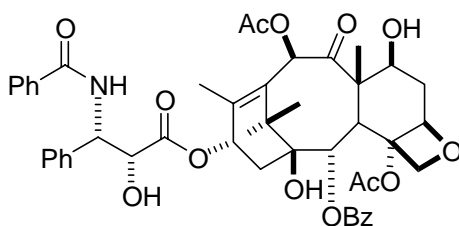
Présentée pour obtenir le titre de
**DOCTEUR DE L'ÉCOLE
POLYTECHNIQUE**

Spécialité CHIMIE

Par

Stéphanie Schiltz

Approches de synthèse du tricycle ABC du taxol



Jury

M. Siméon Arseniyadis	Rapporteur
M. Issam Hanna	Examineur
M. Ange Pancrazi	Président
Mme Joëlle Prunet	Directeur de thèse
M. Jean Suffert	Rapporteur

Soutenue le vendredi 18 novembre 2005 à 14h, à l'Ecole Polytechnique, Palaiseau,
France.

Palaiseau

THESE

Présentée pour obtenir le titre de

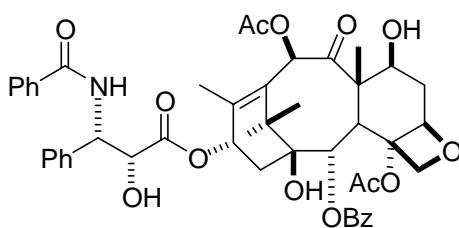
DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité CHIMIE

Par

Stéphanie Schiltz

Approches de synthèse du tricycle ABC du taxol



Jury

M. Siméon Arseniyadis	Rapporteur
M. Issam Hanna	Examineur
M. Ange Pancrazi	Président
Mme Joëlle Prunet	Directeur de thèse
M. Jean Suffert	Rapporteur

Soutenue le vendredi 18 novembre 2005 à 14h, à l'École Polytechnique, Palaiseau, France.

Remerciements

Ce travail a été effectué au laboratoire DCSO sous la direction du Dr Joëlle Prunet. Je tiens à la remercier profondément pour sa confiance et ses précieux conseils pendant ces quatre années de cheminements. Merci de m'avoir soutenue et encouragée dans les moments difficiles, et d'avoir toujours gardé confiance en moi.

Je tiens également à remercier Messieurs Jean Suffert, Siméon Arséniyadis, Ange Pancrazi et Issam Hanna pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir consacrer un temps précieux à la lecture et l'appréciation de ce manuscrit. Un merci tout particulier à Ange et Issam, pour nos conversations « chimiques » qui m'ont bien éclairée au cours de ces trois années.

Je remercie également Monsieur le Pr Samir Zard, directeur du DCSO, pour avoir rendu possible la réalisation de ce travail.

Un grand merci au Dr Louis Ricard du laboratoire DCPH pour la détermination des structures de diffraction aux rayons, qui ont joué un rôle déterminant dans l'avancée de ce travail de synthèse.

Mes remerciements s'adressent également à la Délégation Générale de l'Armement pour le financement de ce travail.

Je souhaite remercier profondément mes parents, mon frère et ma sœur, pour m'avoir comprise et soutenue du mieux possible tout au long de ce travail. Un grand merci à Aurélien pour sa présence, son aide précieuse et sa confiance en moi qui m'étonne toujours.

Je remercie tout particulièrement le Dr Laurence Grimaud pour ses conseils avisés, son aide pour l'interprétation des spectres et pour sa précieuse amitié. Encore une Scarabillou devenue Petit Scarabée grâce à toi !! Merci mille fois.

Merci également au Dr Laurent Elkaïm pour sa grande connaissance du monde merveilleux des hydrazones. Merci pour ton aide.

Un grand merci à Brigitte qui m'a apporté son soutien et son aide pendant mes quatre années au laboratoire. Merci pour tous ces détails administratifs que tu prends en charge, merci pour ton efficacité, ton organisation parfaite et pour tes nombreux conseils.

Merci mille fois au Dr Jakal, pour ta relecture rapide du manuscrit et pour nos longues discussions à la paillasse, au téléphone désormais. Merci pour ton amitié si précieuse, ta confiance en moi et ton énergie (surtout le matin à 7h30 !!). Merci de m'avoir soutenue et guidée dans les voies tumultueuses de la synthèse totale. J'espère te croiser de nouveau très prochainement en territoire helvétique. Bon courage pour cette nouvelle aventure !

Un merci très chaleureux à Michiel, Myriam, Julien et Thomas. Compagnons des pauses-café de 15h et des vendredis soir au pub, quand est-ce qu'on remet ça ? Merci pour votre présence, vos encouragements et votre écoute. Merci également à Celia pour sa présence et son amitié. Je croise les doigts pour les prochaines soutenances !

Je remercie les étudiants du DCPH et de l'ENSTA pour m'avoir toujours trouvé un peu de temps pour mes expériences RMN lorsque la nôtre était hors service. Merci pour votre aide !

Merci à mes deux stagiaires, Damien et Matthias. J'espère vous avoir appris quelques petites choses sur la synthèse totale. Je vous souhaite beaucoup de bonnes choses pour la suite de votre parcours.

Un grand merci enfin pour les étudiants du DCSO, surtout les labos 4 et 5, qui ont supporté mon désordre et mes goûts musicaux. Bon courage à tous pour la suite !

Le 7 février 2006

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I - GENERALITES	15
I. GÉNÉRALITÉS SUR LE TAXOL	17
1. Bref historique	17
2. Structure et nomenclature	19
3. Biosynthèse	22
4. Mécanisme d'action biologique	24
5. Relations structure-activité	30
II. QUELQUES APPROCHES DE SYNTHÈSE DU TAXOL	32
1. Synthèse totale d'Holton	32
a. Première approche : fragmentation d'époxyalcools homoallyliques	32
b. Synthèse totale du taxol	34
i. Rétrosynthèse	34
ii. Synthèse linéaire	35
2. Synthèse totale de Wender	39
a. Première approche : la 'voie pinène'	39
b. Deuxième approche : incorporation de cycles C non aromatiques	40
c. Synthèse totale du taxol	42
i. Rétrosynthèse	42
ii. Synthèse linéaire	42
3. Synthèse totale de Kuwajima	46
a. Première approche : synthèse d'un dérivé de la taxinine possédant un cycle C aromatique	46
i. Rétrosynthèse	46
ii. Synthèse d'un dérivé de taxinine	47
b. Synthèse totale	49
i. Rétrosynthèse	49
ii. Synthèse convergente	51
4. Synthèse totale de Mukaiyama	55
a. Rétrosynthèse	55
b. Synthèse linéaire	56
i. Construction du bicycle BC	56
5. Approche de Swindell	60
a. Première approche : préparation du cycle B par fragmentation	60
i. Rétrosynthèse	60
ii. Synthèse linéaire du squelette taxane	60
b. Deuxième approche : une synthèse convergente	62
i. Rétrosynthèse	62
ii. Synthèse convergente du squelette taxane	63
CHAPITRE II - SYNTHÈSE DE CYCLOOCTÈNES CARBONES PAR METATHÈSE	67
I. GENERALITES SUR LES CYCLES A HUIT CHAINONS	69
II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE VERS LA SYNTHÈSE DE CYCLOOCTÈNES CARBONES PAR METATHÈSE	73
1. Bref rappel concernant la réaction de métathèse cyclisante des oléfines	73
2. Exemples de synthèses de cyclooctènes par RCM ⁹¹	75

a. Cycles carbonés accolés	75
b. Cycles oxygénés accolés	82
c. Structures linéaires oxygénées	88
d. Autres exemples	92
3. Approches de synthèse du taxol : Fermeture du cycle B par RCM.	95

CHAPITRE III - PREMIERE STRATEGIE : METATHESE ENTRE LES CARBONES C9 ET C10 101

I. BREF HISTORIQUE DU PROJET AU LABORATOIRE.....	103
1. Thèse de Benoît Muller (1996)	103
a. Rétrosynthèse	103
b. Préparation du cycle A et couplage avec le cycle C	104
c. Essais de cyclisation sur des composés comportant un cycle C aromatique	107
2. Thèse de Damien Bourgeois (2000)	109
a. Première approche.....	109
b. Deuxième approche : nouvelle rétrosynthèse	112
c. Préparation des précurseurs de métathèse.....	113
d. Etude de la réaction de métathèse : synthèse de cyclooctènes.....	115
II. FIN DE LA STRATEGIE PRECEDENTE : REACTION DE SHAPIRO ET METATHESE ENTRE C9 ET C10	117
1. Rétrosynthèse	117
2. Préparation de l'aldéhyde	118
3. Préparation du cycle C	119
4. Réactions de couplage A+C.....	123
a. La réaction de Shapiro	123
b. Essais de couplage par réaction de Shapiro	124
c. La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi	126
d. Essais de couplage par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi	128
III. CONCLUSION	129

CHAPITRE IV - DEUXIEME STRATEGIE : METATHESE ENTRE LES CARBONES C10 ET C11 131

I. UNE NOUVELLE RETROSYNTHESE	133
II. PREPARATION DES ALDEHYDES REPRESENTANT LE CYCLE A	136
1. Préparation de l'aldéhyde modèle 4.8.....	136
2. Préparation de l'aldéhyde fonctionnalisé 4.6	138
a. Rétrosynthèse	138
b. La réaction de cyanation asymétrique des cétones	139
c. Synthèse de l'aldéhyde 4.6.....	143
III. PREPARATION DU CYCLE C	148
1. Préparation de la cétone C, précurseur du cycle C	148
2. Préparation du composé bromé vinylique 4.9 par la réaction de dégradation de Barton des hydrazones	152
a. La dégradation de Barton des hydrazones	152
b. Synthèse du composé 4.9	157
3. Préparation du composé bromé vinylique 4.9 par échange OTf/SnR₃/Br.....	161
IV. REACTIONS DE COUPLAGE	165
1. A partir du composé 4.42 (GP = TIPS)	165
2. A partir du composé 4.44 (GP = PMB)	168

3. A partir du composé 4.43 (GP = CPh ₃)	169
4. A partir du composé 4.46 (GP = TES)	170
5. Avec l'aldéhyde fonctionnalisé 4.23.....	170
6. Détermination de la stéréochimie des adduits : méthodes expérimentales	171
7. Détermination de la stéréochimie des adduits : méthodes cristallographiques .	177
8. Stéréosélectivité de l'addition nucléophile.....	180
V. METATHESE ET PREMIERS CYCLOOCTENES.....	184
1. Préparation des précurseurs.....	184
2. Formation de cyclooctènes par métathèse	188
3. Essai d'oxydation de la double liaison C10-C11	194
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	196
VII. ANNEXE :	200
PREPARATION D'UN CYCLE C FONCTIONNALISE EN C7.....	200
1. Rétrosynthèse	200
2. Préparation de la cétone de Wieland-Miescher A.4	201
3. Réduction de la fonction cétone et protection	203
4. Coupure oxydante de la double liaison	204
5. Suite de la synthèse	206

AVANT-PROPOS

Ce manuscrit présente les travaux effectués à l'Ecole Polytechnique (octobre 2002-septembre 2005) sous la direction du Dr. Joëlle Prunet dans le laboratoire de Synthèse Organique dirigé par le Prof. Samir Zard. Il détaille deux approches de synthèse du tricycle ABC du taxol.

Ce manuscrit s'articule en cinq parties. Le **chapitre I** est consacré à la présentation du taxol, son mécanisme biologique ainsi que les différentes synthèses totales se rapportant à notre travail. La préparation de cyclooctènes grâce à la réaction de métathèse des oléfines est évoquée dans le **chapitre II**. Les deux stratégies de synthèse du tricycle ABC du taxol étudiées au cours de ces trois années sont ensuite détaillées dans le **chapitre III** (Fermeture du cycle B par métathèse entre les carbones C9 et C10) et le **chapitre IV** (Fermeture du cycle B par métathèse entre les carbones C10 et C11). Les protocoles expérimentaux ainsi que la description des produits synthétisés seront présentés dans la **partie expérimentale**.

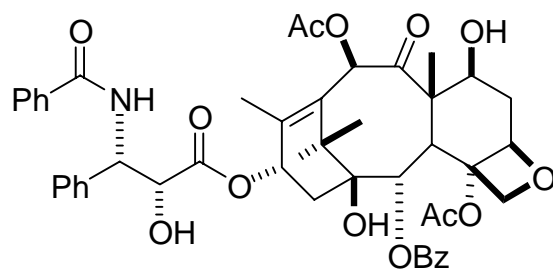
Note : Les composés énoncés dans l'exposé des résultats sont numérotés en chiffres arabes et gras, comprenant de plus le numéro du chapitre concerné (ex : **3.6**). Ils sont de plus soulignés lorsque ceux-ci sont décrits dans la partie expérimentale (ex : **3.43**).

ABBREVIATIONS

Ac	Acétate
ADN	Acide Désoxyribonucléique
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq	Aqueux
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bn	Benzyle
BOM	Benzyloxyméthyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
cat.	Catalytique
CM	Cross metathesis
cod	Cyclooctadiène
conc.	Concentré
CSA	Acide camphresulfonique
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undécène-7
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIBAL-H	Hydru de diisobutylaluminium
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DME	Diméthyléther
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
equiv.	Equivalent
Et	Ethyle
h	Heures
Hex	Hexyle
HMDS	Hexaméthylsilane
HMPA	Hexaméthylphosphorotriamide
IBX	Acide <i>ortho</i> -iodoxybenzoïque
Im	Imidazole
<i>i</i>Pr	isopropyle
LAH	Hydru mixte de lithium et d'aluminium
LDA	Diisopropyle amidure de lithium
lut.	Lutidine
m-CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
min	Minute
MOM	Méthoxyméthyle
MS	Tamis Moléculaire
Ms	Méthylsulfonyl
N	Normal
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide

NMO	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Nu	Nucléophile
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PDC	Dichromate de pyridinium
Ph	Phényle
Piv	Pivalate
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
Py	Pyridine
quant.	Quantitatif
RCM	Ring-Closing Metathesis
ROM	Ring-opening metathesis
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMEDA	Tetraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthenate de tetra- <i>n</i> -propylammonium
Tris	Triisopropylbenzènesulfonyle
Ts	Tosyle

CHAPITRE I - GENERALITES



Taxol

I. GÉNÉRALITÉS SUR LE TAXOL

1. Bref historique

Au début des années 1960, un vaste programme de recherche de nouveaux anticancéreux par criblage systématique d'extraits de plantes est lancé aux Etats-Unis par le *National Cancer Institute (NCI)* et par le *US Department of Agriculture (USDA)*. Dans le cadre de ce programme, des extraits de l'écorce de l'if du Pacifique (*Taxus Brevifolia* Nutt.) sont envoyés au *Research Triangle Institute* pour une évaluation de leurs propriétés cytotoxiques.¹ Les Drs. Monroe Wani et Mansukh Wall isolent alors de ces extraits d'écorce un nouveau diterpène qu'ils nommeront taxol (Schéma I-1).² Ils déterminent sa structure par des figures de diffraction aux rayons X de la chaîne latérale et du noyau tétracyclique.³

Du fait de sa faible solubilité et disponibilité,⁴ cette molécule reste oubliée jusqu'à ce qu'une biologiste mandatée par le *NCI*, Susan Horwitz, découvre en 1979 le mécanisme d'action du taxol,⁵ mécanisme unique à l'époque de sa découverte car différent de tous les autres poisons du fuseau⁶ connus jusqu'alors. Ce mode d'action original en fait un candidat potentiel en tant qu'agent anticancéreux, et dès 1983 des tests cliniques sont menés sur différents types de cancers. Finalement en 1992 la *Food and Drug Administration (FDA)* donne son accord pour l'utilisation du taxol dans le traitement du cancer des ovaires, puis en 1994 dans le traitement du cancer du sein. Depuis, l'utilisation clinique du taxol s'est étendue au sarcome de Kaposi, à certains cancers du poumon, de la tête et du cou, ainsi qu'à d'autres variétés de cancers. Il est également utilisé depuis 1999 en association avec le cisplatine. Il est devenu l'anticancéreux le plus vendu au monde, avec des ventes allant jusqu'à un milliard de dollars en 1998.⁷

¹ Première mention d'un extrait d'if possédant des propriétés cytotoxiques : Lythgoe, B.; Nakanishi, K.; Uyeo, S. *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 301.

² Le taxol est une marque déposée de la société Bristol-Myers Squibb et son nom générique est Paclitaxel.

³ Wall, M. E.; Wani, M. C. 153rd National Meeting of the American Chemical Society: Miami Beach, FL, **1967**; paper M-006.

Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

⁴ Un kilogramme d'écorce donne de 100 à 170 mgs de taxol. Il est donc nécessaire d'abattre 1000 arbres pour obtenir un kilogramme de taxol. Un if met environ 200 ans à atteindre sa taille complète.

⁵ Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, 277, 665.

⁶ Poison du fuseau : variété de chimiothérapie anticancéreuse agissant sur le fuseau cellulaire, qui permet aux cellules de se diviser. Cette division peut être perturbée de deux manières : par des produits bloquant la synthèse des protéines du fuseau (exemple : la vincristine), ou par des produits qui stabilisent de manière irréversible le fuseau, empêchant ainsi sa division (exemple : les dérivés des taxanes).

⁷ Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 129.

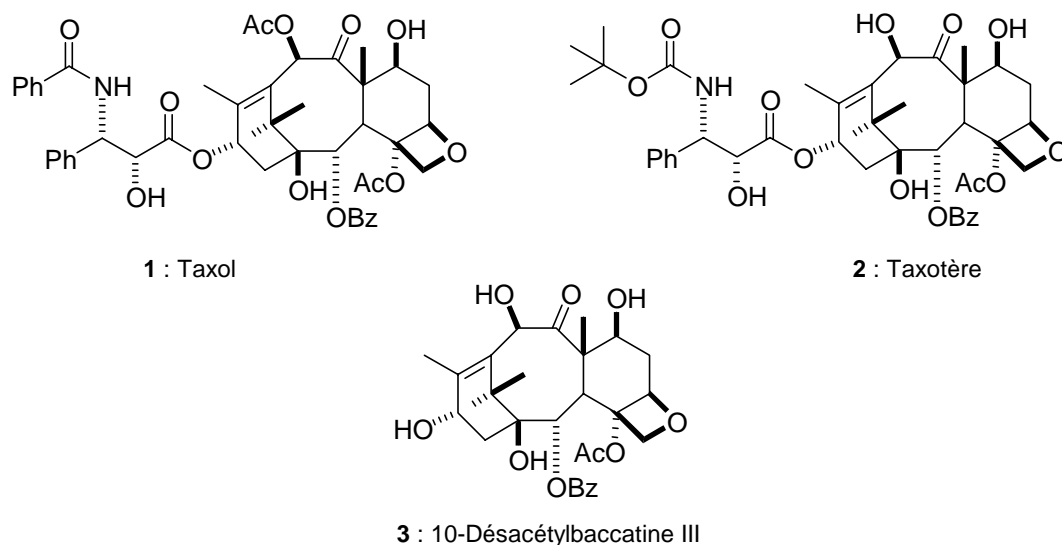


Schéma I-1 : Taxol et dérivés.

Afin de remédier à la faible disponibilité du taxol dans l'écorce de l'if, une collaboration est établie en 1986 entre Rhône-Poulenc Santé et l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-Sur-Yvette. Cette alliance permet la découverte du taxotère,^{8,9} préparé par hémisynthèse à partir de la 10-désacétylbaccatine III qui est extraite des aiguilles de l'if européen¹⁰ (*Taxus Baccata* L.) et qui est présente de manière beaucoup plus abondante que le taxol (Schéma I-1). De plus le taxotère se révèle plus actif que le taxol,¹¹ et ses premiers essais cliniques débutent en 1990. Il est approuvé par la FDA en 1996.

⁸ Mangatal, L.; Adeline, M. T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4177.

Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 160.

⁹ Le taxotère est une marque déposée de la société Rhône-Poulenc Rorer et son nom générique est Docétaxel.

¹⁰ Les aiguilles de l'if ont la particularité de repousser une fois qu'elles ont été récoltées. Cela permet d'éviter l'abattage des arbres comme dans le cas de la récolte de l'écorce.

¹¹ Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Lavelle, F.; Le Goff, M. T.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 992.

Ringel, I.; Horwitz, S. B. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 288.

Lavelle, F.; Fizames, C.; Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Potier, P. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1989**, 30, 2254.

Bissery, M.-C.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Lavelle, F. *Cancer Res.* **1991**, 51, 4845.

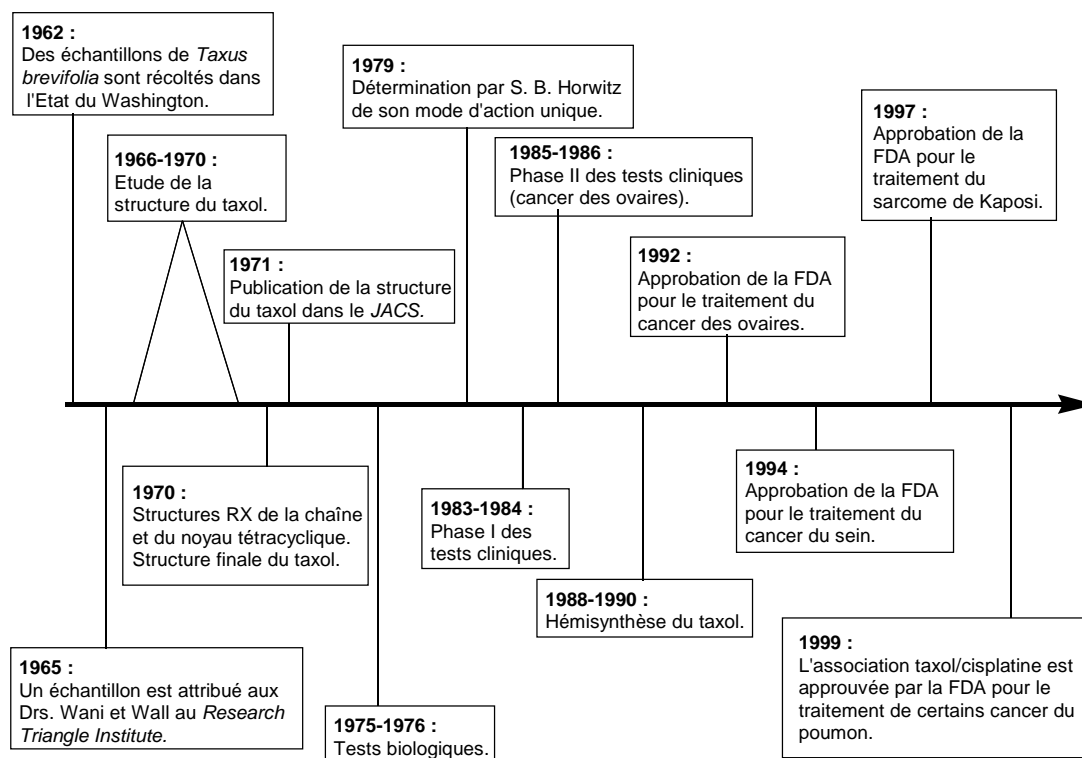


Schéma I-2 : Historique de la découverte et du développement du taxol.¹²

2. Structure et nomenclature

Le taxol appartient à la famille des taxanes, qui comprend plus de 300 composés.¹³ Ils possèdent tous un squelette diterpénique commun tricyclo[9.3.1.0^{3,8}]pentadec-11(12)-énique (Schéma I-3). La numérotation utilisée est recommandée par l'IUPAC. Ces composés comportent trois cycles carbonés désignés par A, B et C et le cycle oxétane est appelé cycle D.

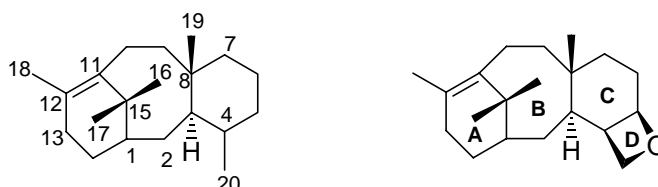


Schéma I-3 : Squelette des taxanes.

¹² D'après Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 129.

¹³ Revue traitant de la structure et de la biosynthèse des taxanes : Baloglu, E.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1448.

Les taxanes ont été classés en plusieurs catégories suivant la nature du squelette, la fonctionnalisation ou la nature des fonctions oxygénées. Par exemple, Kingston a réparti les taxanes en quatre groupes selon la nature de l'oxygénation en position C-4, C-5 ou C-20 et la présence ou non de chaîne latérale (Tableau I-1).⁸

Groupe	Caractéristiques	Structure	Exemple
A	Double liaison C4-C20 exocyclique		
B	Epoxyde C4-C20		
C	Oxétane		
D	Structures diverses		

Tableau I-1: Classification des taxanes selon Kingston.

Les taxanes possèdent un cycle A de conformation bateau déformé, possédant une double liaison en tête de pont, un cycle B à huit chaînons de conformation chaise-bateau portant deux groupements méthyles en position pseudo-axiale et faisant partie d'un système bicyclo[5.3.1]undécène, et un cycle C de conformation demi-chaise possédant une jonction

trans avec le cycle B. Ces composés comportent 4 centres quaternaires, 12 centres asymétriques ainsi que 10 fonctions oxygénées.

La complexité du squelette taxane est confirmée par la figure I-1, montrant une vue tridimensionnelle de la 10-DAB III issue d'une modélisation moléculaire effectuée par Benoît Müller lors de sa thèse de doctorat.

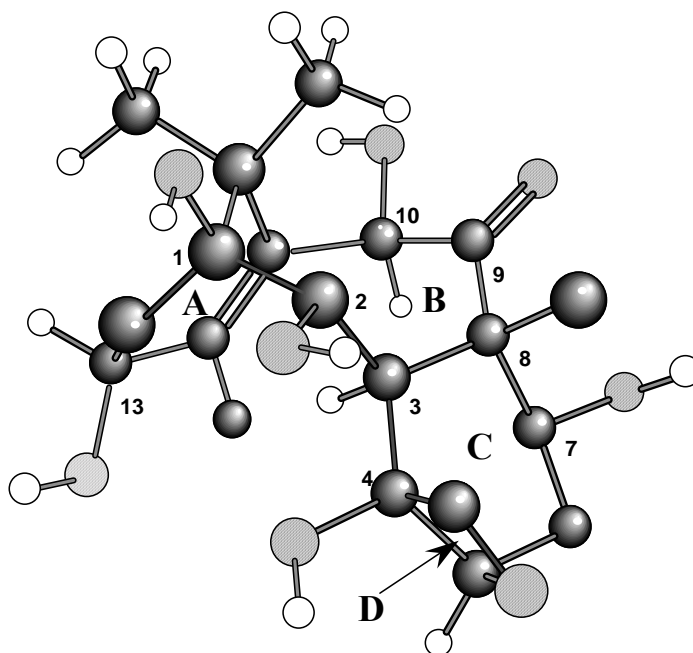


Figure I-1: Vue tridimensionnelle de la 10-Désacétylbaccaine III¹⁴

Le squelette taxane possède une conformation rigide particulière comme l'ont montré les études de diffraction aux rayons X,¹⁵ les calculs de modélisation moléculaire¹⁶ et les études par RMN (effets nucléaires Overhauser).¹⁷

¹⁴ Pour obtenir cette structure, Benoît Muller a utilisé le programme NEMESIS® (Oxford Molecular Ltd) qui met en jeu le champ de force COSMIC (Computation and Structure Manipulation in Chemistry) dérivé de MM3 : Morlay, S. D.; Abraham, R. J.; Haworth, I. S.; Jackson, D. E.; Saunders, M. R.; Vinter, J. G. *Computer Aided Mol. Design* **1991**, 5, 475.

Voir Muller, B. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **1996**.

¹⁵ Pour le taxol : Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

Pour le taxotère : Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Mangatal, L.; Potier, P.; Guilhem, J.; Cesario, M.; Pascard, C. *Acta Cryst.* **1990**, C46, 781.

¹⁶ Swindell, C. S.; Isaacs, T. F.; Kanes, K. J.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 289.

Williams, H. J.; Scott, A. I.; Dieden, R. A.; Swindell, C. S.; Chirlian, L. E.; Francl, M. M.; Heerding, J. M.; Krauss, N. E. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6545.

Dubois, J.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Guedira, N.; Potier, P.; Gillet, B.; Beloeil, J. C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6533.

3. Biosynthèse

L'étude de la biosynthèse du taxol devait permettre un accès simple à cette molécule dotée de propriétés biologiques particulièrement intéressantes, mais d'accès très restreint. Les premières hypothèses ont été émises par Lythgoe en 1966 et sont basées sur une cyclisation électrophile du pyrophosphate de géranylgeranyle **4**.¹⁸ Ce même mécanisme permet d'expliquer la formation d'autres diterpènes tels que le cembrène A **5**, le casbène **6**, le verticillol **7** et le verticillène **8** (Schéma I-4).¹⁹

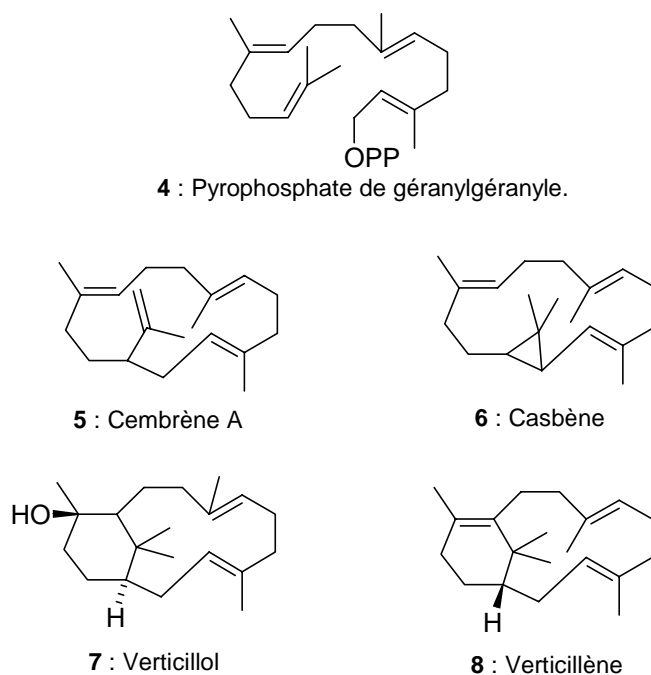


Schéma I-4

Ces hypothèses ont été reprises par l'équipe de Potier, qui s'est basée sur une étude des différences structurales des dérivés taxanes, et en particulier sur la classification effectuée par Kingston (voir le Tableau I-1). Le mécanisme suivant a été proposé (Schéma I-5) :²⁰

Etude de la conformation du taxol lié à la tubuline par modélisation moléculaire et RMN : Li, Y.; Poliks, B.; Cegelski, L.; Poliks, M.; Gryczunski, Z.; Oiszcsek, G.; Jagtap, P. G.; Studelska, D. R.; Kingston, D. G. I.; Schaefer, J.; Bane, S. *Biochemistry* **2000**, 39, 281.

¹⁷ Woods, M. C.; Chiang, H. C.; Nakadaira, Y.; Nakashini, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 522.

Hilton, B. D.; Chmurny, G. N.; Muschik, G. M. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1157.

¹⁸ Harrison, J. W.; Scowston, R. M.; Lythgoe, B. *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 1933.

¹⁹ Dauben, W. G.; Thiessen, W. E.; Resnick, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2015.

Karlsson, B.; Pilotti, A. M.; Söderholm, A. C.; Norin, T.; Sundin, S.; Sumimoto, M. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2349.

Robinson, D. R.; West, C. A. *Biochemistry* **1970**, 9, 70.

²⁰ Guéritte-Voegelein, F.; Guénard, D.; Potier, P. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 9.

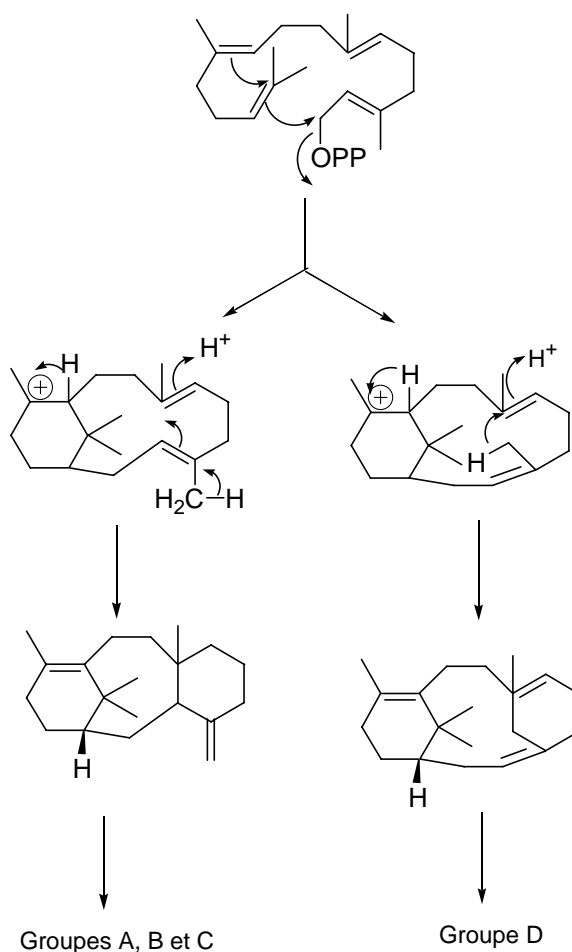


Schéma I-5 : Biosynthèse du squelette taxane.

Cependant aucun argument biologique ne confirme ce mécanisme dans la publication d'origine. En 1995, le groupe de Croteau effectue une étude systématique de la biosynthèse du taxol au niveau enzymatique.²¹ Cette étude permet de confirmer le mécanisme proposé par le groupe de Potier. L'étape suivante est l'oxydation de la position C-5, puis fonctionnalisation pour donner les différentes grandes classes de composés (Schéma I-6) :

²¹ Un extrait d'enzymes préparé à partir de *Taxus Brevifolia* est incubé avec du pyrophosphate de géranylgeranyle, puis les produits formés sont analysés et identifiés par différentes méthodes spectroscopiques. Koepp, A. E. ; Hezari, M. ; Zajicek, J. ; Stofer Vogel, B. ; LaFever, R. E. ; Lewis, N. G. ; Croteau, R. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 8686.

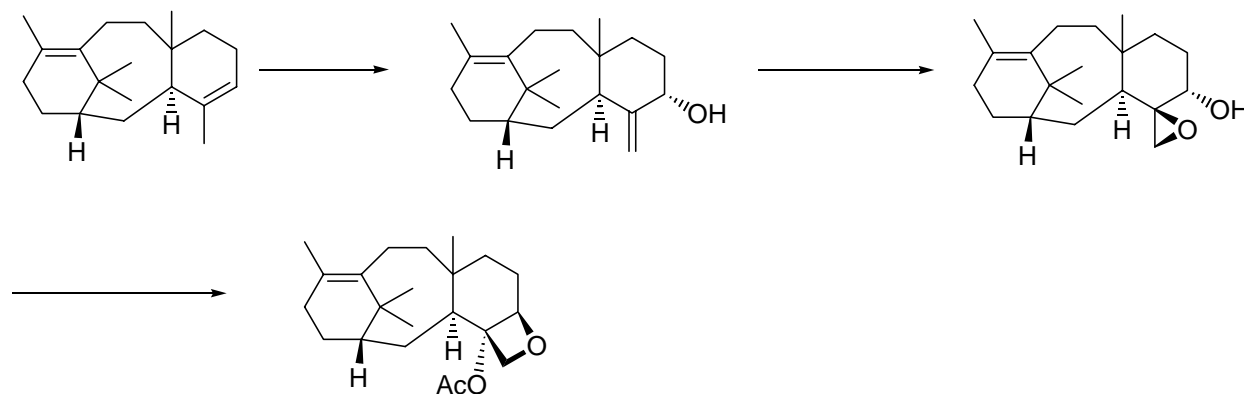


Schéma I-6 : Mécanisme proposé pour la formation du cycle D

Ces résultats ont également été confirmés par des études de marquage moléculaire, effectuées par Zamir et coll.²²

Le mécanisme d'introduction des fonctions oxygénées manquantes sur le squelette carboné n'est pas connu. Cependant les dernières étapes de la biosynthèse du taxol correspondent à l'introduction de la chaîne latérale et ont été découvertes par Floss.²³ Cette chaîne latérale est formée à partir de la phénylalanine.

4. Mécanisme d'action biologique

Le mécanisme d'action du taxol a été mis en évidence par Susan Horwitz en 1979.²⁴ Il s'agit d'un mode d'action original, unique à l'époque de sa découverte et spécifique : le taxol empêche la réplication des cellules cancéreuses en agissant sur les microtubules.

Les microtubules sont des composants du cytosquelette (Figure I-2). Il s'agit de tubes creux de 25 nm de diamètre, avec une lumière de 10 nm. Ils possèdent un rôle primordial à chaque étape du cycle cellulaire, dès l'initiation de la synthèse de l'ADN jusqu'à la division cellulaire. En effet, ils guident la séparation du matériel génétique à partir de la cellule mère vers les deux cellules filles durant la mitose.

²² Zamir, L. O.; Nedeau, M. E.; Garneau, F. X. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5235.

²³ Fleming, P. E.; Knaggs, A. R.; He, X.-G.; Mocek, U.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4137.

Fleming, P. E.; Floss, H. G.; Haertel, M.; Knaggs, A. R.; Lansing, A.; Mocek, U.; Walker, K. D. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 2045.

Pour une revue qui traite de l'ensemble de ces résultats : Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2190.

²⁴ Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, 277, 665.

Horwitz, S. B. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 136.

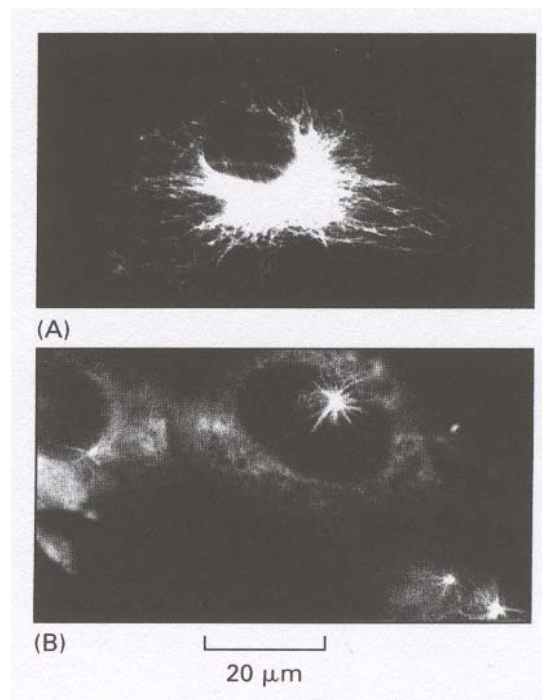


Figure I-2 : Microtubules poussant à partir d'un centrosome²⁵

(A) : Cellule en culture normale. (B) : Les cellules ont été traitées avec un poison du fuseau pour dépolymériser leur microtubules puis laissées au repos. Les microtubules apparaissent à partir du centrosome sous la forme d'un aster ressemblant à une étoile, puis s'allongent vers la périphérie de la cellule.

Les microtubules sont des filaments dynamiques, qui existent au sein de la cellule sous deux formes en équilibre : sous forme monomérique, soluble, dispersée dans le cytoplasme ou sous forme polymérique, insoluble, organisée en filaments.²⁶ Les unités monomériques des microtubules sont les tubulines α et β , comportant chacune environ 450 acides aminés. L'association d'une tubuline α et d'une tubuline β donne un doublet. La fixation d'une molécule de Guanosine TriPhosphate (GTP) sur l'unité β du doublet permet l'assemblage des doublets de tubuline en protofilaments. Un filament de microtubules est alors formé par l'association de 13 protofilaments (Figure I-3).²⁷

²⁵ Osborn, M.; Weber, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1976**, 73, 867.

²⁶ Gaskin, F.; Cantor, C. R.; Shelanski, M. L. *J. Molec. Biol.* **1974**, 89, 737.
Lee, J. C.; Timasheff, S. N. *Biochemistry* **1975**, 14, 5183.

Johnson, K. A.; Borisy, G. G. *J. Molec. Biol.* **1977**, 117, 1.

²⁷ Ces données concernent un mécanisme *in vivo*. Après l'assemblage *in vitro* de tubuline issue du cerveau d'un bovin, le nombre de protofilaments est en général 14 mais peut varier de 10 à 15.

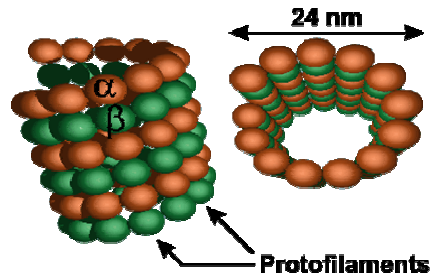


Figure I-3 : Structure d'un microtubule

L'équilibre qui gère la polymérisation des microtubules est appelé instabilité dynamique. Au cours de ce processus, les microtubules subissent des périodes de transition très rapides entre croissance et rétrécissement, dues respectivement à l'association et dissociation des dimères de tubuline aux extrémités des protofilaments formant les microtubules. La transition d'une phase de croissance à un rétrécissement s'appelle une 'catastrophe', l'inverse un 'sauvetage'.²⁸ Cette instabilité dynamique nécessite un apport d'énergie pour faire basculer l'équilibre entre polymérisation et dépolymérisation. Cette énergie provient de l'hydrolyse du GTP. Celui-ci se lie à la sous-unité β d'un doublet de tubuline et, quand ce doublet de tubuline se lie à l'extrémité d'un microtubule, cette molécule de GTP est hydrolysée en GDP (Guanosine DiPhosphate).²⁹ Il a été montré que le GTP doit être lié à la sous-unité β d'un doublet de tubuline pour permettre la polymérisation de la tubuline en microtubules, mais son hydrolyse en GDP n'est pas obligatoire à ce niveau. Par contre, seuls les doublets dont le GTP a été hydrolysé en GDP peuvent se dépolymériser du microtubule. En effet, l'hydrolyse du GTP permet d'affaiblir les liaisons dans le polymère de tubuline.

Le microtubule est une structure polaire, dont l'une des extrémités croît environ trois fois plus vite que l'autre. L'extrémité à croissance rapide est définie comme l'extrémité plus, celle à croissance lente est l'extrémité moins. Lors de la croissance rapide d'un microtubule à son extrémité plus, les doublets de tubuline s'ajoutent à une extrémité du microtubule trop vite pour permettre l'hydrolyse du GTP qu'ils portent (Figure I-4). Cela entraîne la présence d'une coiffe de GTP sur l'extrémité du microtubule. Comme les doublets de tubuline ont plus d'affinité avec les doublets portant du GTP que du GDP, cette coiffe favorise la croissance rapide du microtubule à son extrémité plus. Inversement, lorsque le microtubule a perdu sa

²⁸ Les termes anglais employés dans la revue de S. B. Horwitz sont 'catastrophe' et 'rescue'.

²⁹ La sous-unité α du doublet de tubuline porte également une molécule de GTP, mais celle-ci ne peut être ni échangée ni hydrolysée donc on peut le considérer comme une partie fixe de la structure de la tubuline α .

coiffe de GTP sous l'influence d'un signal cellulaire par exemple, il se dépolymérise complètement, les protofilaments se dégageant vers l'extérieur du microtubule. C'est le mécanisme de l'instabilité dynamique (Figure I-5).

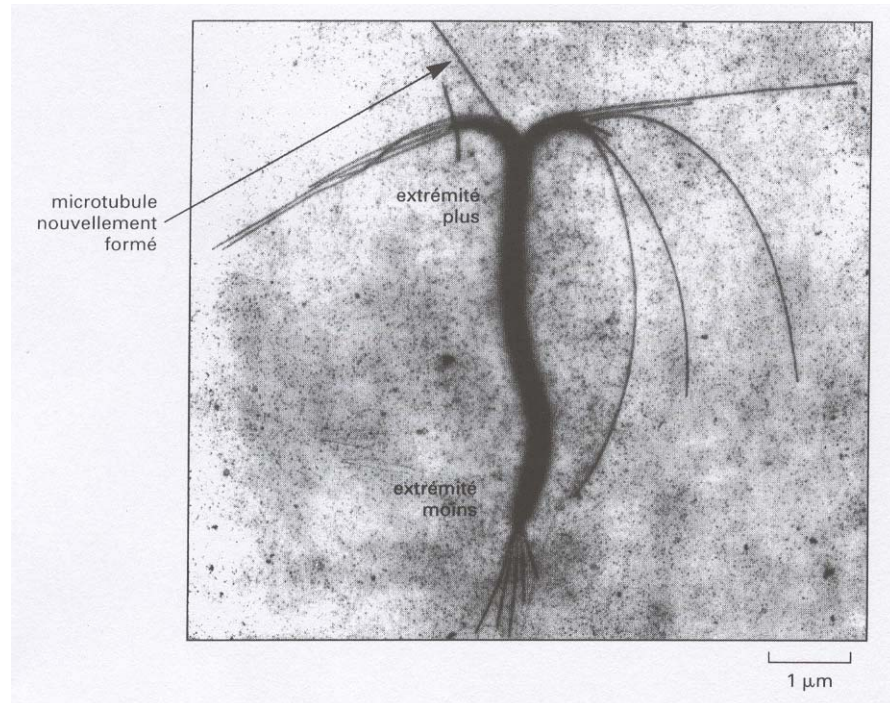


Figure I-4 : Micrographie électronique montrant la polymérisation préférentielle de la tubuline sur les extrémités plus du microtubule³⁰

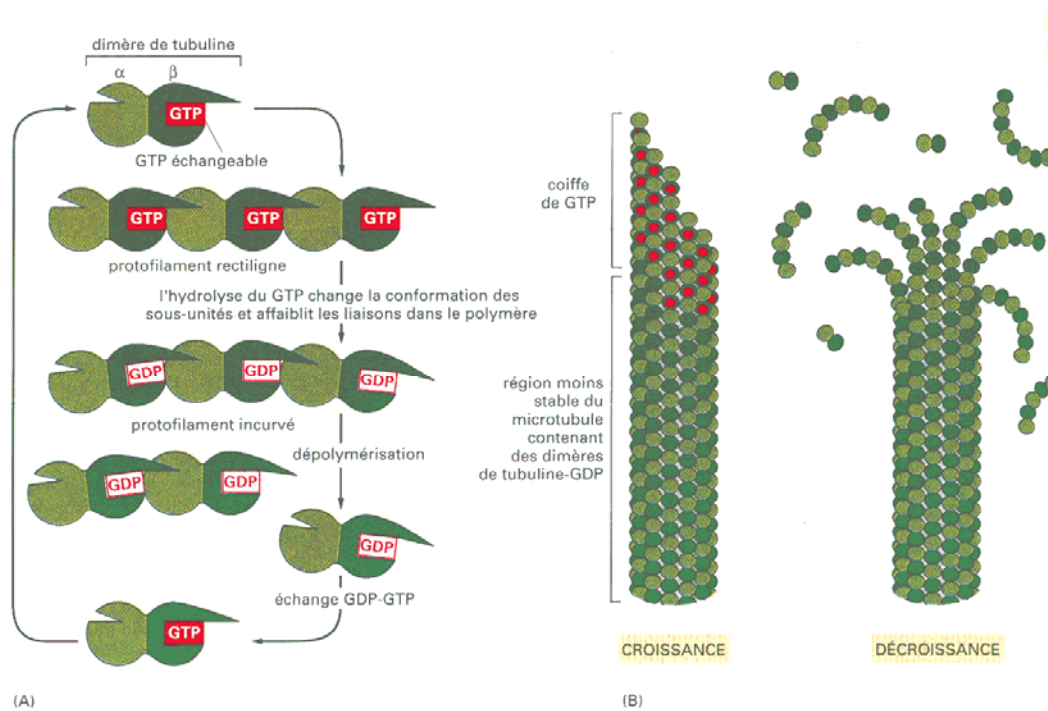


Figure I-5 : Mécanisme de l'instabilité dynamique des microtubules³⁰

Tout événement intervenant dans ce cycle d'assemblage et de désassemblage des microtubules conduit au blocage de la cellule dans l'une des phases de sa réplication, et peut conduire à l'apoptose.

Le mécanisme d'action des poisons du fuseau connus avant 1979 (colchicine, alcaloïdes de la pervenche) était de favoriser la dépolymérisation des microtubules en tubuline.³¹ Le mode d'action du taxol est cependant différent :

✧ Il favorise l'assemblage des doublets de tubuline même en absence de GTP, en éliminant le temps de latence avant assemblage et en abaissant la concentration limite de tubuline nécessaire à la formation des microtubules (Figure I-6).

³⁰ D'après Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biologie Moléculaire de la cellule*, Troisième édition, Médecine-Sciences Flammarion.

³¹ Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. *Pharm. Ther.* **1991**, 52, 35.

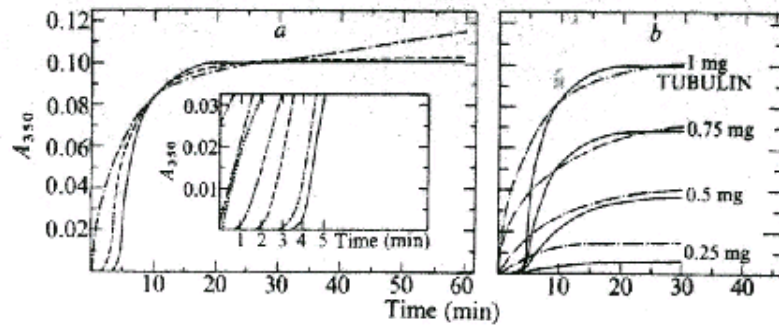


Figure I-6 : Effet du taxol sur la cinétique d'assemblage des microtubules.³²

- (a) Conditions standard d'assemblage : Pas d'addition (—) ; 0.05 (— · —) ; 0.1 (---) ; 0.5 (- · - ·) ; 1 (· · ·) ; 5 (- · -) et 10 (- · · · -) μmol de taxol.
 (b) Conditions standard d'assemblage : 0.25, 0.5, 0.75 ou 1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ de tubuline, 37°C. Pas d'addition (—) ; 5 μmol de taxol (- · -).

✧ Il stabilise les microtubules, empêchant leur dépolymérisation même dans les conditions qui provoque habituellement le désassemblage rapide des microtubules (à 0°C ou en présence de chlorure de calcium) (Figure I-7).

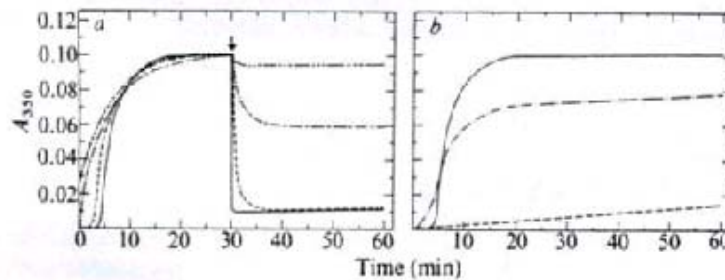


Figure I-7 : Effet du chlorure de calcium sur les microtubules assemblées *in vitro* en présence de taxol.²⁴

- (a) Conditions standard d'assemblage : Pas d'addition (—) ; 0.1 (---) ; 5 (- · -) et 10 (- · · · -) μmol de taxol. Le chlorure de calcium (concentration final 4 mM) est ajouté à 30 min (↓).
 (b) Mêmes conditions que (a). Pas d'addition (—) ; 4 mM de CaCl_2 plus 5 μM de taxol (- · -) ; 4 mM de CaCl_2 (- - -).

✧ Les microtubules formés en présence de taxol sont plus étroits (22 nm de diamètre) et ne sont formés que de 12 protofilaments. Ils se disposent de manière anarchique, formant des paquets alignés de façon parallèle dans différents endroits du cytoplasme. Ils se forment de manière continue, ce qui empêche la formation du fuseau mitotique nécessaire à la bonne réplication de la cellule (Figure I-8).³³

³² D'après Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B. *Nature* **1979**, 277, 665.

³³ Bien que le taxol et le taxotère se lient au même site actif de la sous-unité β de la tubuline, les microtubules formés en présence des deux dérivés sont différents : les microtubules formés en présence de taxotère sont plus gros (en moyenne 13.4 protofilaments contre 12 pour ceux formés en présence de taxol). De plus le taxotère est absorbé beaucoup plus rapidement par les cellules qui le retiennent également plus longtemps que le taxol. Ceci explique pourquoi le taxotère possède une activité antitumorale *in vitro* et *in vivo* 2 à 4 fois plus élevée que le taxol. D'après Eisenhauer, E. A.; Vermorken, J. B. *Drugs* **1998**, 55, 5.

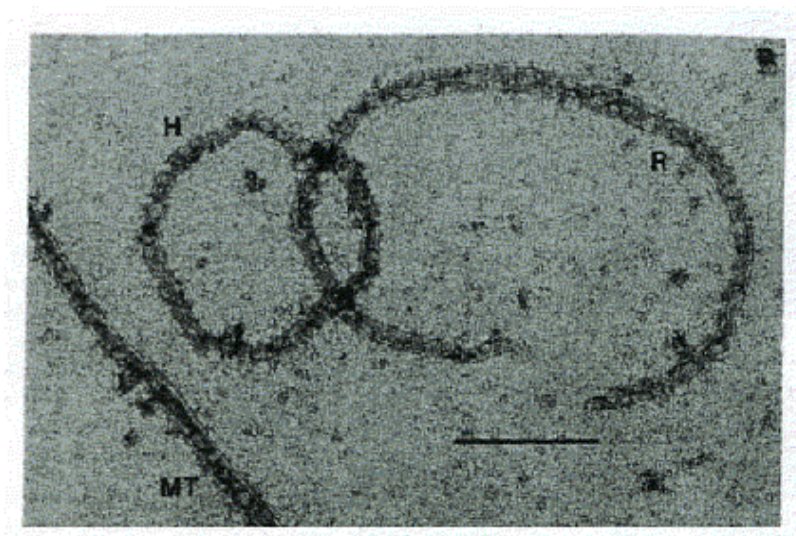


Figure I-8 : Vue au microscope électronique des structures assemblées en présence de 0.1 mg.mL^{-1} de tubuline et $5 \mu\text{M}$ de taxol après 30 min dans les conditions standards. MT : microtubule, H : anneau, R : ruban. Echelle : $0.2 \mu\text{m}$.²⁴

Ainsi, le taxol bloque le cycle cellulaire et inhibe la réplication de la cellule.³⁴

5. Relations structure-activité

De nombreuses études de relation structure-activité ont été réalisées afin de comprendre et d'améliorer l'activité biologique du taxol. De nombreux analogues ont ainsi été préparés et testés.³⁵

Les principales relations structure-activité connues à ce jour sont résumées sur le schéma I-7. De façon générale, des modifications de la partie nord de la molécule induisent peu d'effets sur l'activité alors que les modifications sur la partie sud entraînent une grande perte d'activité.

³⁴ Revue très intéressante concernant le développement de résistance aux dérivés taxanes : Orr, G. A.; Verdier-Pinard, P.; McDaid, H.; Horwitz, S. B. *Oncogene* **2003**, 22, 7280.

³⁵ Kingston, D. G. I. *Pharmac. Ther.* **1991**, 52, 1.

Kingston, D. G. I. *Tibtech* **1994**, 12, 222.

Hepperle, M.; Georg, G. I. *Drugs of the future* **1994**, 19, 573.

Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 726.

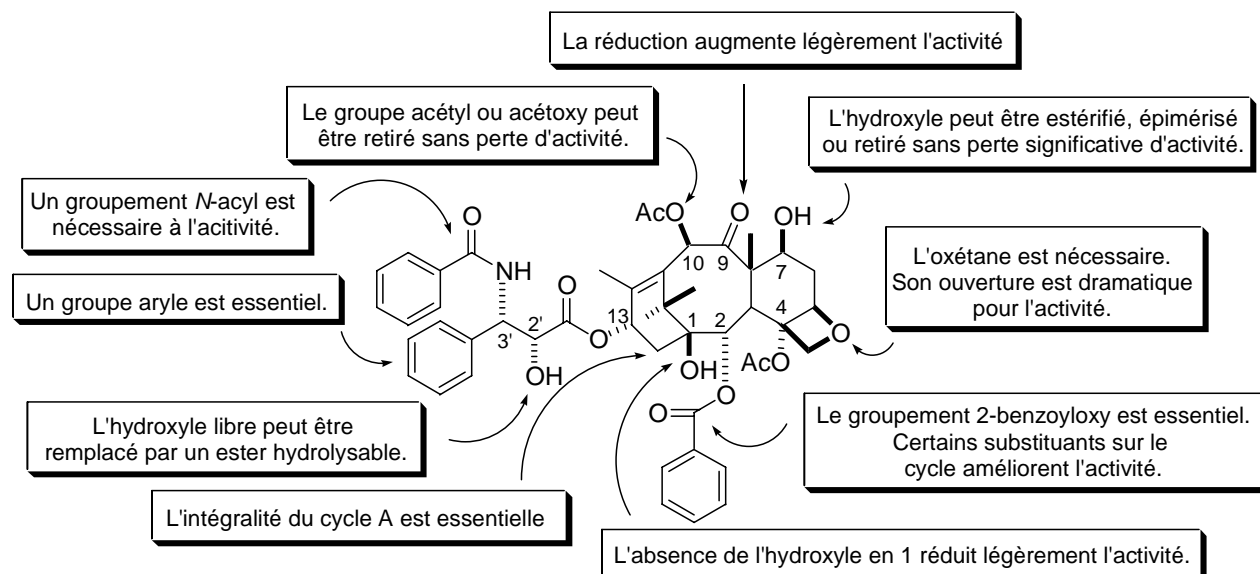


Schéma I-7 : Relations structure-activité du taxol.

II. QUELQUES APPROCHES DE SYNTHÈSE DU TAXOL

La complexité du squelette du taxol, la présence du cycle à huit chaînons particulièrement difficile à préparer ainsi que la présence de nombreuses fonctions oxygénées a fait de cette molécule une cible de choix pour beaucoup de groupes depuis la découverte de sa structure. Un grand nombre d'approches et six synthèses totales ont été publiées à ce jour.³⁶ Par souci pour la longueur et la clarté du manuscrit, nous ne détaillerons ici que les synthèses et approches ayant rapport avec notre propre stratégie, qui sera développée dans les chapitres III et IV.

1. Synthèse totale d'Holton

a. Première approche : fragmentation d'époxyalcools homoallyliques

Le groupe d'Holton cherche tout d'abord à préparer le squelette tricyclique des taxanes. Pour cela, ils envisagent une réaction de fragmentation d'un époxyalcool homoallylique³⁷ (Schéma I-8).

³⁶ Synthèses totales non évoquées ici :

Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.

Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723.

Revue :

Boa, A. N.; Jenkins, P. R.; Lawrence, N. J. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 47.

Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15.

³⁷ Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5731.

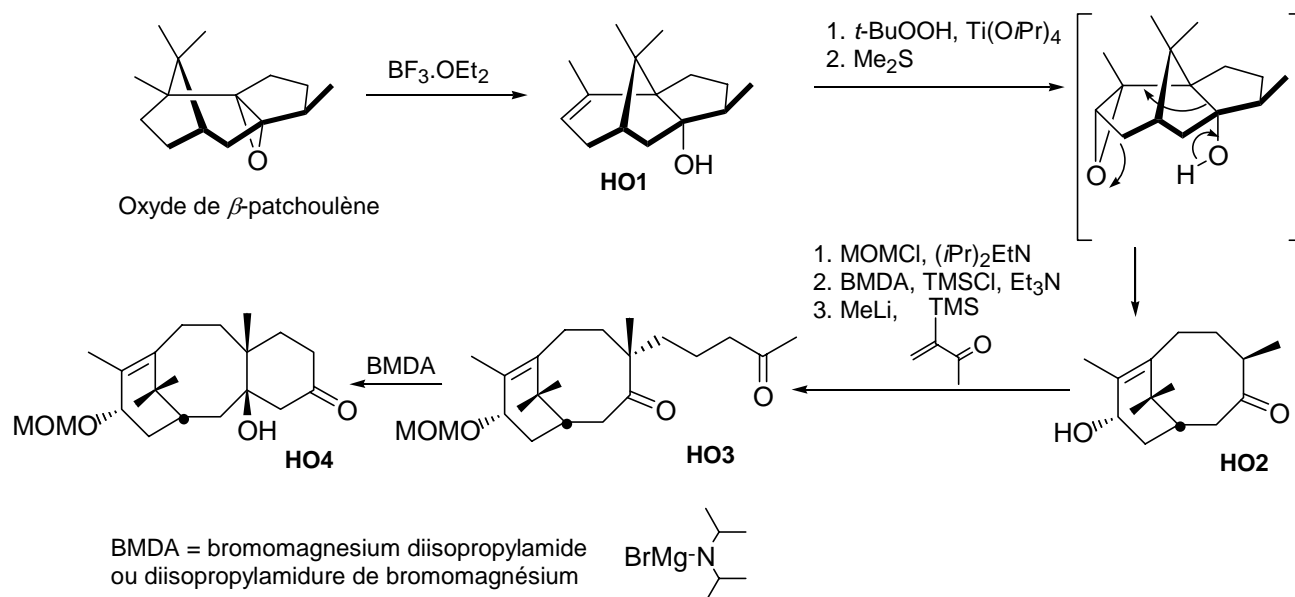


Schéma I-8 : Première approche d'Holton et coll. : préparation d'un tricycle ABC.

L'oxyde de β -patchoulène³⁸ est tout d'abord converti en l'alcool tertiaire **HO1** selon la procédure de Büchi.³⁹ Le traitement par un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permet la rupture de l'une des liaisons C-O de l'époxyde ainsi que la migration du substituant tertiaire (Schéma I-9).

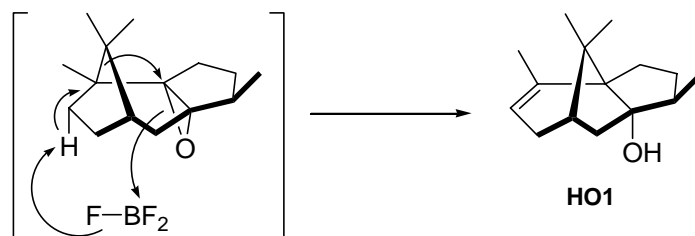


Schéma I-9 : Mécanisme de formation de l'alcool HO1 selon la procédure de Büchi

La réaction d'époxydation dirigée par le groupement hydroxyle⁴⁰ donne un composé instable qui se fragmente *in situ* pour donner l'hydroxycétone **HO2**.⁴¹ Dans ce cas particulier,

³⁸ L'oxyde de β -patchoulène est lui-même obtenu en deux étapes à partir de l'alcool patchoulé avec un rendement global de 95%.

³⁹ Büchi, G.; MacLeod, W. D.; Padilla, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4438.

⁴⁰ Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichimica Acta* **1979**, 12, 63.

⁴¹ Un tel réarrangement avait déjà été observé par Dev : Dev, S. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 82.

la réaction est facilitée lorsque les deux liaisons rompues au cours de cette fragmentation sont placées en *syn* par rapport à la future double liaison.⁴²

Après protection de l'alcool libre, la chaîne latérale qui va constituer le cycle **C** est branchée en C8 par une réaction de type Michael. Tout d'abord, l'éther d'énol silylé thermodynamique (le plus encombré) est préparé exclusivement grâce aux conditions (BMDA, TMSCl, Et₃N) mises au point dans ce but.⁴³ Il est ensuite ajouté sur la méthyl vinyl cétone silylée, afin de donner le produit d'addition de Michael **HO3**, obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère.⁴⁴ Enfin le cycle C est fermé par une réaction d'aldolisation intramoléculaire, en utilisant la même base magnésinée que précédemment. En effet, des conditions plus classiques (*t*-BuOK au reflux du *tert*-butanol ou du benzène) ont provoqué une réaction de rétro-Michael, pour donner **HO2** sous la forme d'un mélange 1:1 d'épimères.

Cette approche fait appel à une réaction de fragmentation originale et efficace puisqu'elle permet la mise en place du bicyclic **AB** du taxol comportant la double liaison C11-C12 et le groupement *gem*-diméthyle en une seule étape.

b. Synthèse totale du taxol

i. Rétrosynthèse

Le groupe d'Holton réalise en 1994 la première synthèse totale du taxol (Schéma I-10),⁴⁵ en utilisant une stratégie mise au point une dizaine d'années auparavant lors de la synthèse de la taxusine.⁴⁶

⁴² Les réactions de fragmentation se produisent généralement lorsque les liaisons cassées au cours de la réaction sont alignées de manière antipériplanaire. Quelques cas particuliers d'alignement *syn* ont été reportés dans la littérature : Holton, R. A.; Kennedy, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4455.

Schmidt, H.; Mhlstadt, M.; Son, P. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2736.

Belanger, A.; Berney, D. J. F.; Borschberg, H. J.; Brousseau, R.; Doutheau, A.; Druand, R.; Katayama, H.; Lapalme, R.; Leturc, D. M.; Liao, C. C.; MacLachlan, F. N.; Maffrand, J. P.; Marazza, F.; Martino, R.; Morrzau, C.; Saint-Laurent, L.; Saintonge, R.; Soucy, P.; Reust, L.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 3348.

Grob, C. A.; Bolleter, M.; Kunz, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 708.

⁴³ Krafft, M. E.; Holton, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1345.

⁴⁴ La présence du groupement TMS sur la méthylvinylcétone permet d'améliorer la diastéréosélectivité de l'addition de Michael : Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6181.

⁴⁵ Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597.

Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.

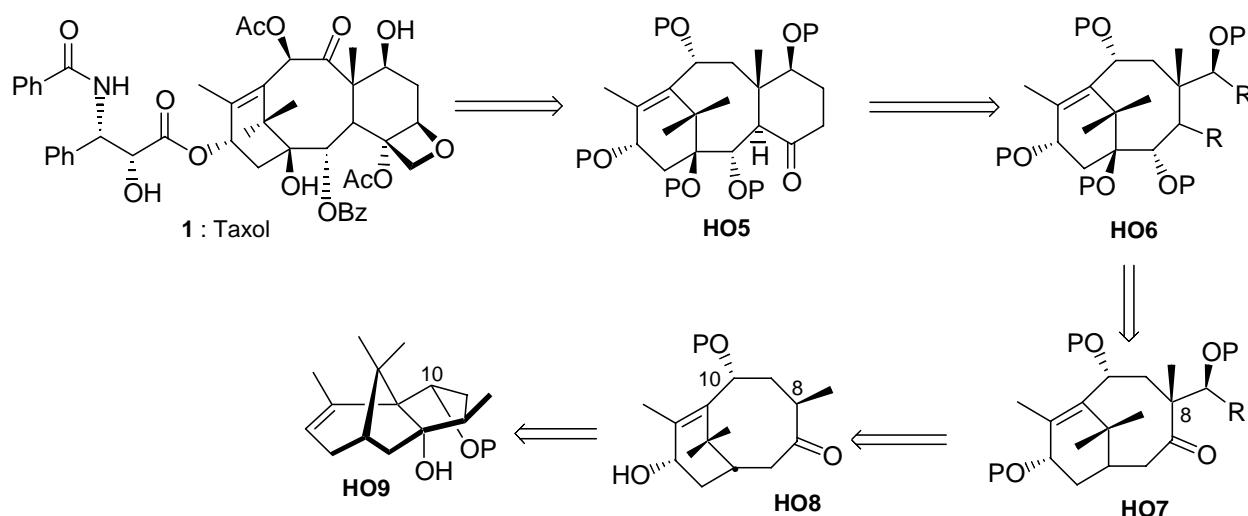


Schéma I-10 : Approche d'Holton

La stratégie illustrée précédemment est utilisée de nouveau avec un intermédiaire correctement fonctionnalisé en C10. Par fragmentation de l'époxyalcool formé *in situ* à partir de l'alcool **HO9**, le bicycle **HO8** est obtenu, puis fonctionnalisé par l'ajout d'une chaîne en C8 pour former le cycle C.

L'avantage de cette stratégie est l'installation efficace de tous les groupements méthyles lors de la réaction de fragmentation, ainsi que l'introduction rapide du groupement hydroxyle en C7, facilement épimérisable sur le taxol, mais qui est stable en l'absence de groupement carbonyle en C9, lequel est introduit lors des dernières étapes de fonctionnalisation.

ii. Synthèse linéaire

Le point de départ de cette synthèse linéaire est le (-)-bornéol, lui-même obtenu en 12 étapes avec un rendement global inférieur à 9% à partir de l'oxyde de β -patchoulène.

Holton, R. A.; Somoza, C.; Chai, K.-B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1665.

⁴⁶ Holton, R. A.; Juo, R. R.; Kim, H. B.; Williams, A. D.; Harusawa, S.; Lowenthal, R. E.; Yogai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6558.

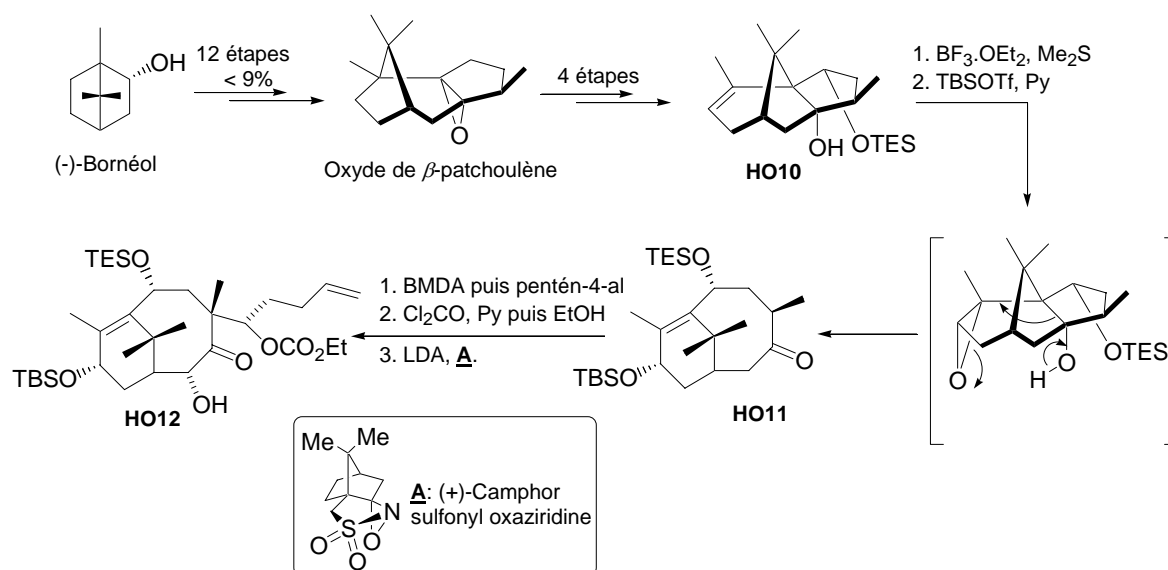
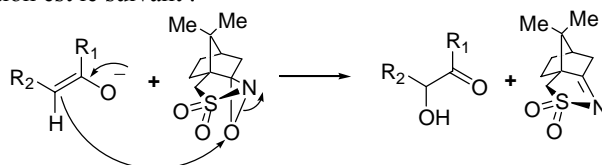


Schéma I-11 : Synthèse totale d'Holton et coll.

L'oxyde de β -patchoulène est transformé en 4 étapes en l'alcool homoallylique **HO10** (Schéma I-11) qui possède en position C10 un groupement siloxy. Cet alcool subit comme dans l'approche précédente une réaction d'époxydation sélectivement orientée par complexation avec le groupement hydroxyle.⁴⁰ Cet époxyde se fragmente *in situ* de la même manière que précédemment pour donner l'hydroxycétone **HO11**. Les étapes suivantes visent à introduire la chaîne latérale afin de former le cycle **C**. Le BMDA permet la formation de l'énolate thermodynamique de la cétone **HO11**, qui subit une réaction d'aldolisation avec le pentén-4-al. L'alcool secondaire formé est immédiatement protégé sous forme de carbonate d'éthyle. La fonction hydroxyle en C2 est introduite grâce à l'oxydation de l'énolate de la cétone obtenue par une oxaziridine chirale **A**.⁴⁷ La stéréosélectivité de l'oxydation s'explique par un état de transition ouvert, où les interactions non covalentes sont responsables de l'orientation relative des composés (Schéma I-12) :

⁴⁷ Le mécanisme de la réaction est le suivant :



Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3243.

Davis, F. A.; Haque, M. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4085.

Davis, F. A.; Haque, M. S.; Ulatowski, T. G.; Towson, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2402.

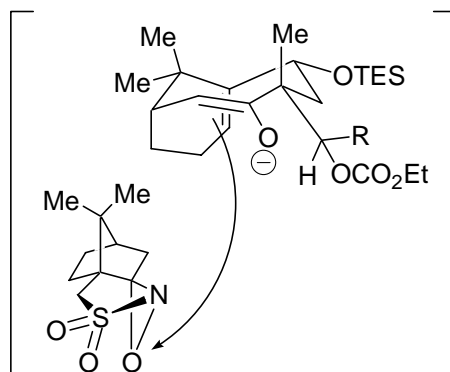


Schéma I-12 : Oxydation de l'énolate par l'oxaziridine de Davis

L'oxaziridine de Davis se positionne de manière à minimiser les interactions stériques, l'énolate étant encombré en α par la longue chaîne (modélisée par R sur le schéma) ainsi que par le groupement méthyle vers le haut. Le groupement hydroxyle est donc orienté du côté de la face α à la fin de la réaction.

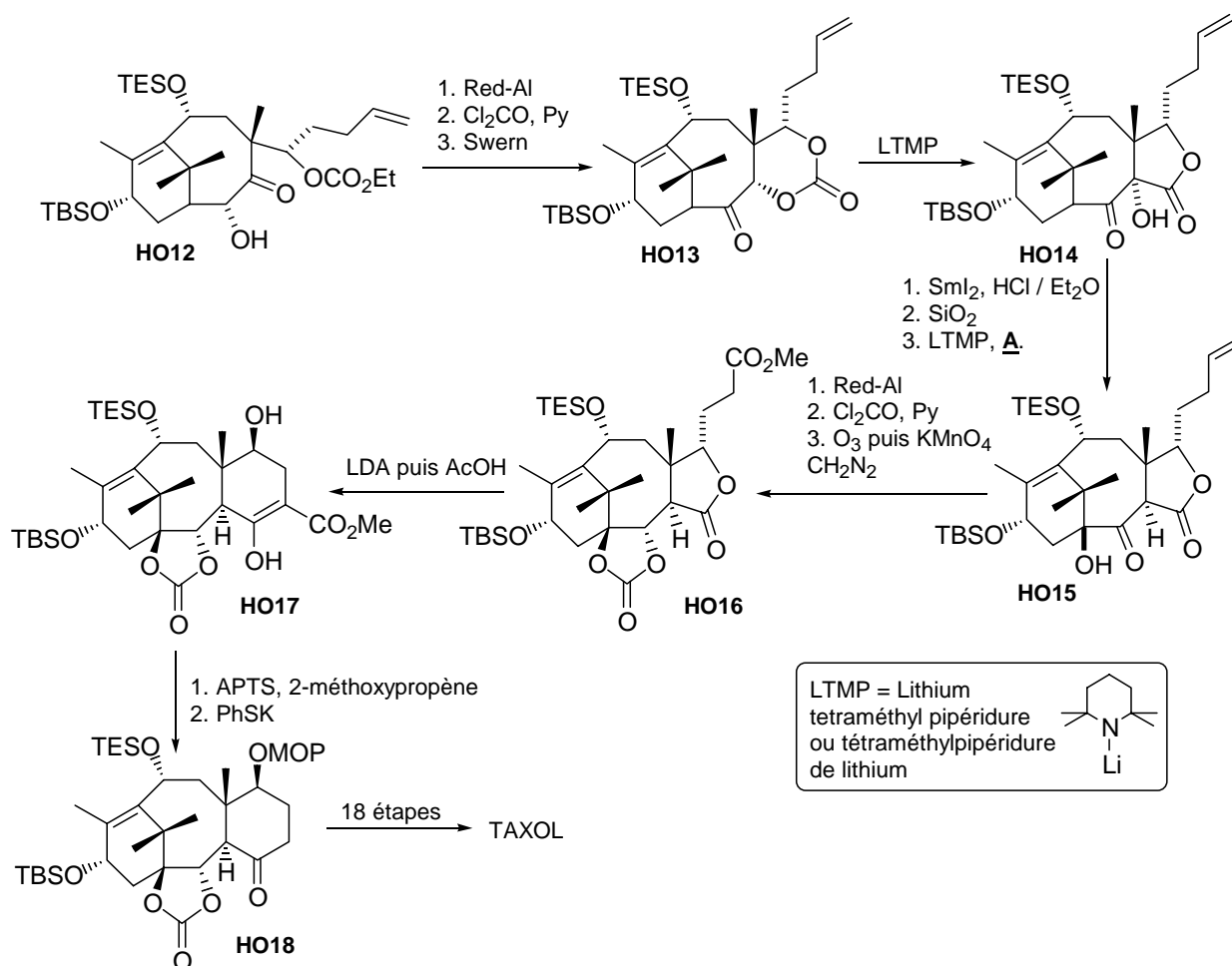


Schéma I-13 : Synthèse totale d'Holton et coll.

La fonction cétone de **HO12** est ensuite réduite diastéréosélectivement par le Red-Al (Schéma I-13).⁴⁸ La conformation chaise-chaise du cycle à huit chaînons est telle que la fonction cétone est orientée vers la face α . L'alcool obtenu après sa réduction est alors orienté du même côté. Celui-ci est converti en carbonate, puis la fonction hydroxyle en C2 est oxydée selon les conditions de la réaction de Swern pour donner la cétone **HO13**.

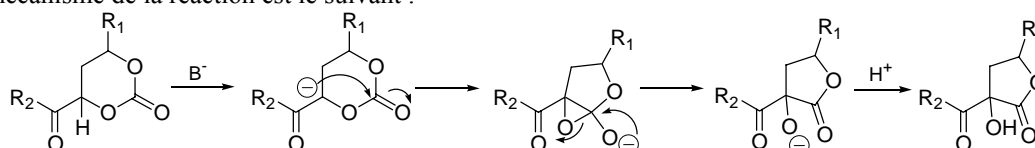
La cétone **HO13** subit ensuite un réarrangement de Chan⁴⁹ pour donner l'hydroxylactone **HO14** de manière stéréosélective. Cette sélectivité est inattendue et elle constitue le premier exemple de la stéréosélectivité de ce réarrangement. La réduction de l'hydroxyle en C3 par le diiodure de samarium est autorisée par son orientation vers la face α de la molécule. L'énol correspondant est ainsi obtenu, puis converti après traitement sur silice en un mélange des lactones de jonctions *cis* et *trans*. La lactone de jonction de cycle *cis* est séparée par cristallisation, et la lactone *trans* est recyclée en *cis* par traitement avec le *t*-BuOK et quench à l'acide acétique. L'hydroxylation énantiosélective de l'énolate de la cétone en C2 par l'oxaziridine de Davis donne **HO15**.

La fonction cétone en C2 est réduite et le diol-1,2 ainsi formé en C1-C2 est protégé sous forme de carbonate. Une ozonolyse oxydante puis une estérification de l'acide par le diazométhane permet d'obtenir l'ester méthylique **HO16**. L'éther d'énol de l'ester s'additionne sur la lactone selon un mode de condensation de Dieckmann. Le tricycle **HO17** est alors obtenu sous la forme d'un énol. L'hydroxyle en C8 est protégé à l'aide du 2-méthoxypropène, puis une étape de décarbométhoxylation par l'action de PhSK à chaud permet d'obtenir la cétone **HO18**. La suite des étapes permet l'introduction du cycle D puis de la chaîne latérale.

L'originalité de cette synthèse réside dans la préparation du système AB par fragmentation ainsi que dans le contrôle de la conformation du cycle à 8 afin d'introduire correctement les différentes fonctionnalités. Cependant la synthèse est linéaire et le nombre d'étapes pour obtenir le système tricyclique est important.

⁴⁸ Pour une étude de la réduction de groupements carbonyles portés par le squelette taxane : Shea, K. J.; Higby, R. G.; Gilman, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1221.

⁴⁹ Le mécanisme de la réaction est le suivant :



L'utilisation de cette réaction par Holton et coll. est le premier exemple cyclique de ce réarrangement. Lee, S. D.; Chan, T. H.; Kwon, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3399.

2. Synthèse totale de Wender

a. Première approche : la ‘voie pinène’

La première approche développée par Wender et coll. fait appel à une stratégie convergente de type $A+C \rightarrow ABC$.⁵⁰ Celle-ci permet tout d’abord la préparation d’analogues du tricycle ABC du taxol possédant un noyau aromatique à la place du cycle C (Schéma I-14).

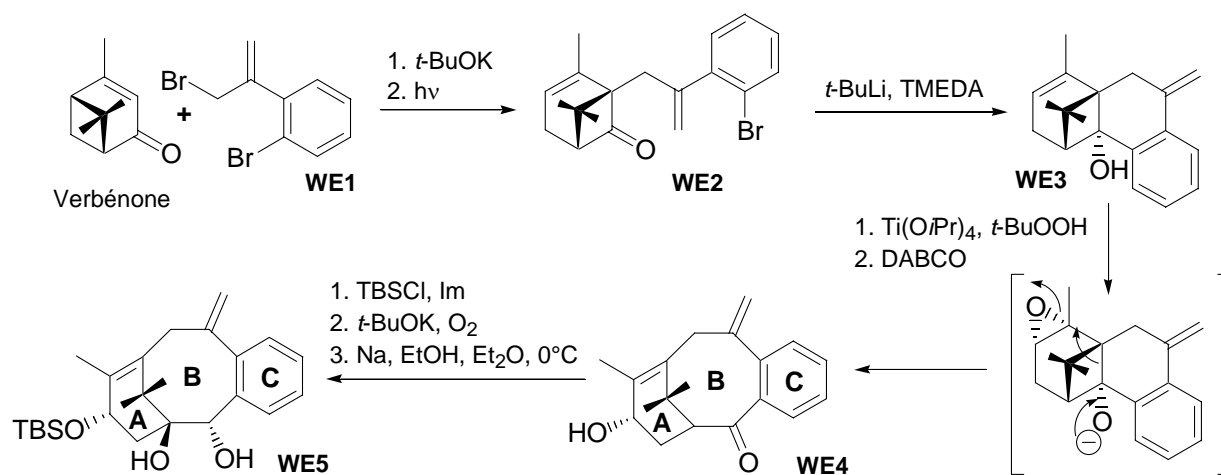


Schéma I-14 : Première approche convergente de Wender et coll.

La verbénone, qui est le produit de l’oxydation de l’ α -pinène par l’air, est le point de départ de cette synthèse convergente.⁵¹ L’addition de l’énolate de cette cétone sur le composé dibromé **WE1**⁵² est suivie d’un réarrangement photochimique du noyau pinène selon un déplacement [1,3] du carbone portant le groupement *gem*-diméthyle.⁵³

Après échange halogène-métal ($\text{Br} \rightarrow \text{Li}$), le noyau aromatique attaque la fonction cétone du cycle A pour former un alcool tertiaire et produire le système tricyclique **WE3**. L’époxyde est alors formé sur la face α moins encombrée à l’aide de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, et traité *in situ* par le DABCO pour effectuer la fragmentation et obtenir le système ABC modèle **WE4**.

⁵⁰ Wender, P. A.; Mucciari, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5878.

⁵¹ L’ α -pinène est un composant essentiel de l’essence de térébenthine, il est donc peu coûteux. Il permet l’apport de 10 carbones sur les 20 que comporte le squelette du taxol, et devient la source de chiralité de la molécule.

⁵² Le composé **WE1** est préparé en deux étapes à partir du 2-bromobenzoate de méthyle.

⁵³ Hurst, J. J.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 2864.

Erman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3828.

Enfin, de manière à terminer la fonctionnalisation du cycle A, la fonction hydroxyle en C1 est introduite par oxydation de l'énolate correspondant à l'aide du dioxigène. La fonction cétone est réduite de manière contrôlée par le sodium pour donner le diol **WE5**.⁵⁴

Cette approche est particulièrement puissante puisqu'elle permet l'obtention d'un composé tricyclique de type ABC en seulement 5 étapes à partir du pinène. Les groupements présents sur la molécule permettent de plus une fonctionnalisation facile vers des composés plus proches du taxol.

b. Deuxième approche : incorporation de cycles C non aromatiques

Une deuxième approche convergente permet d'incorporer des cycles C non aromatiques vers la synthèse du système ABC du taxol (Schéma I-15).⁵⁵

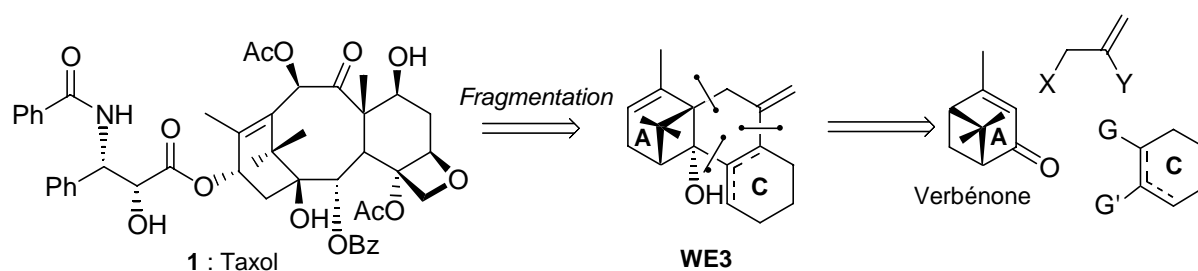


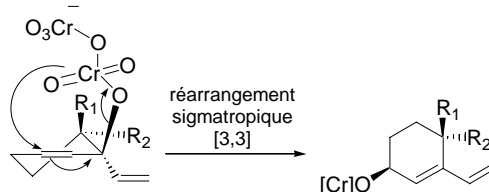
Schéma I-15 : Stratégie utilisée pour l'incorporation de cycles C non aromatiques

Selon le même principe que l'approche précédente, l'énolate de la verbénone est additionnée sur le 2,3-dibromopropène avant de subir le réarrangement photochimique du noyau pinène (Schéma I-16). Après échange halogène-métal, l'anion lithié de la cétone **WE6** s'additionne sur la 2-bromocyclohexanone pour donner l'alcool tertiaire **WE7**. La transposition oxydante de l'alcool allylique est ensuite réalisée par le PDC en présence de tamis moléculaire.⁵⁶ L'énone obtenue est réduite pour donner **WE8**.

⁵⁴ La réduction de la cétone de manière plus classique par LiAlH_4 provoque l'épimérisation du centre en C2.

⁵⁵ Wender, P. A.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4939.

⁵⁶ Le mécanisme de la transposition de l'alcool allylique est le suivant :



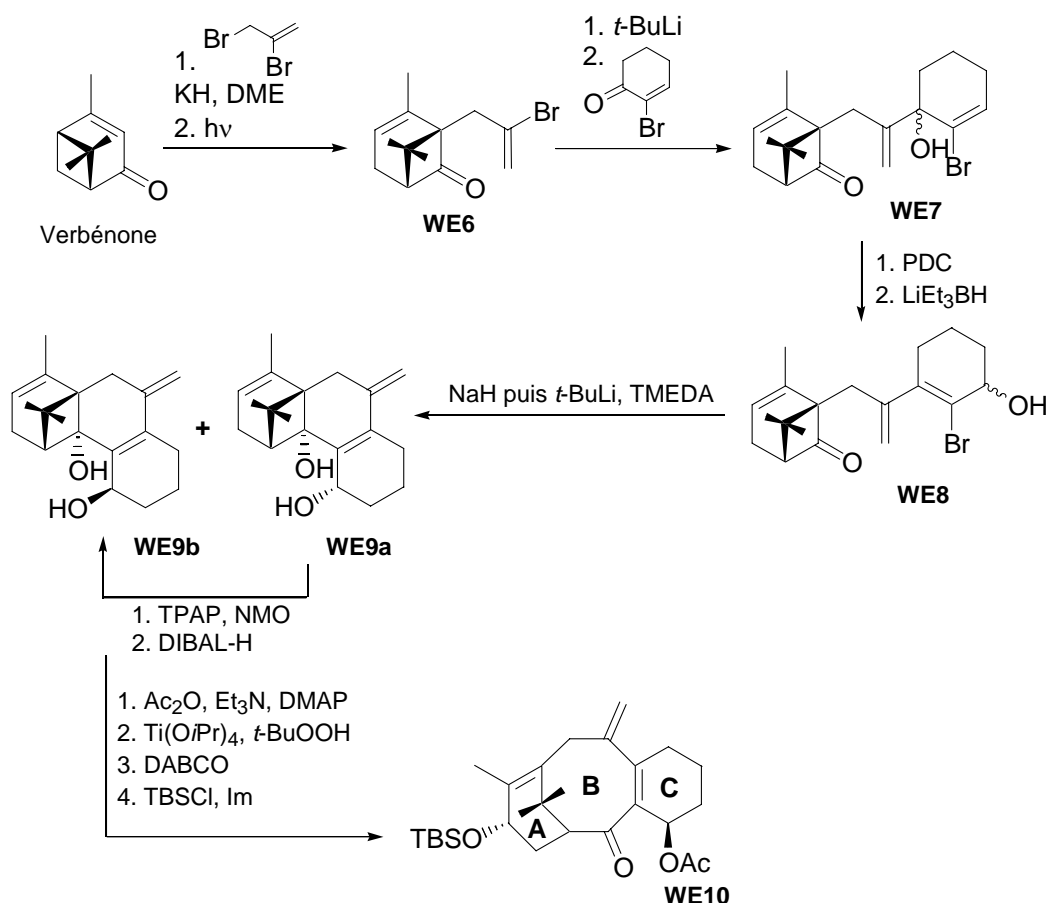


Schéma I-16 : Deuxième approche convergente de Wender et coll.

La déprotonation de la fonction hydroxyle par NaH permet l'échange halogène-métal à l'aide du $t\text{-BuLi}$, puis l'addition du composé lithié vinylique sur la cétone du cycle A pour donner un mélange 1 : 1 de deux diastéréomères non séparables **WE9a** et **WE9b**. Un processus d'oxydation/réduction permet la conversion du mélange en **WE9b** désiré. L'alcool secondaire est oxydé par le TPAP, puis la cétone résultante est réduite par le DIBAL-H, l'hydrure approchant depuis la face α moins encombrée du cycle C. Après protection sélective de l'alcool secondaire sous forme d'acétate, la conversion en système ABC du taxol **WE10** est réalisée par époxydation selon la face α puis par fragmentation induite par le DABCO comme précédemment. La sélectivité totale lors de l'étape d'époxydation pour la double liaison interne est remarquable.

Cette approche confirme l'efficacité de la méthode convergente pour la préparation de modèles de tricycles ABC du taxol possédant un cycle C non aromatique.

c. Synthèse totale du taxol

i. Rétrosynthèse

Le groupe de Wender réalise la synthèse totale du taxol en 1997.⁵⁷ Malgré des essais de synthèse convergente précédemment réalisés, il s'agit d'une synthèse linéaire ayant également pour point de départ la verbénone (Schéma I-17). Le cycle B à huit chaînons est introduit par la réaction de fragmentation d'un époxyalcool décrite auparavant.

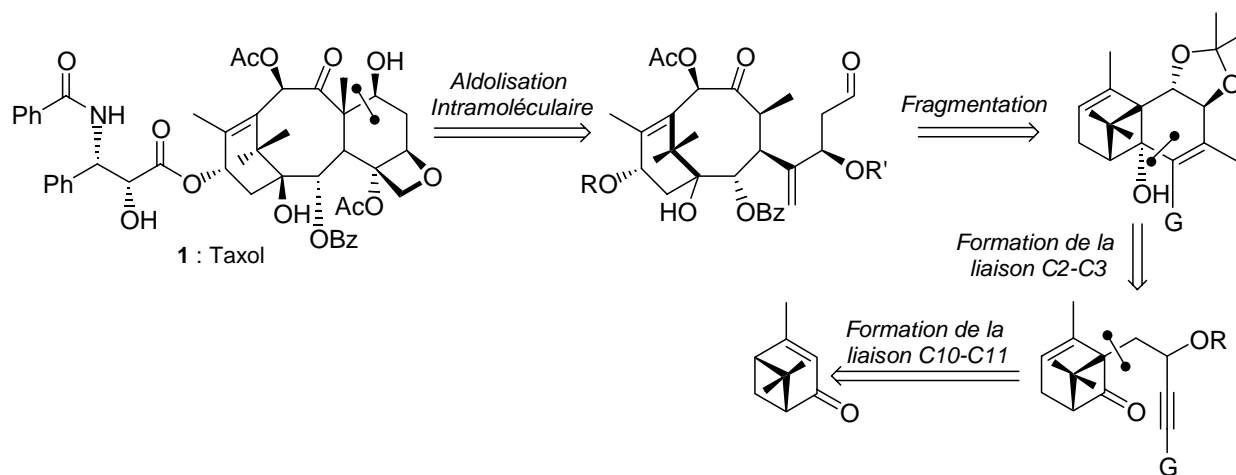


Schéma I-17 : Approche de Wender

L'approche choisie est cette fois du type $A \rightarrow AB \rightarrow ABC$. Le système AB obtenu possède un haut degré de fonctionnalisation, ce qui permet l'installation du cycle C. La rigidification du squelette de l'époxyalcool est accentuée par la présence d'un groupement acétone, afin de réaliser correctement la réaction de fragmentation.

ii. Synthèse linéaire

⁵⁷ Wender, P. A.; Wessjohann, L. A.; Peschke, B.; Rawlins, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7181.

Wender, P. A.; Glass, T. E.; Krauss, N. E.; Mühlebach, M.; Peschke, B.; Rawlins, D. B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7662.

Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciari, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2755.

Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2757.

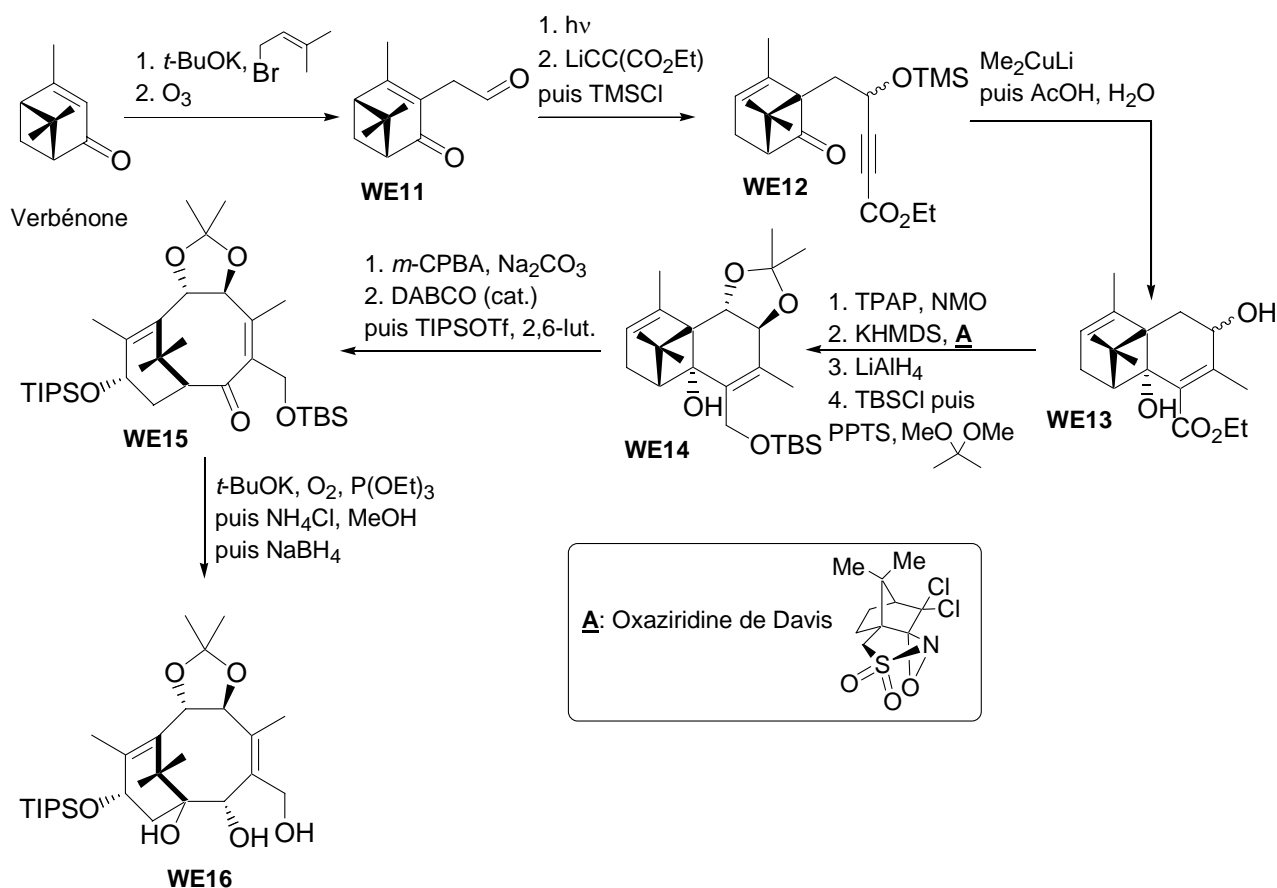
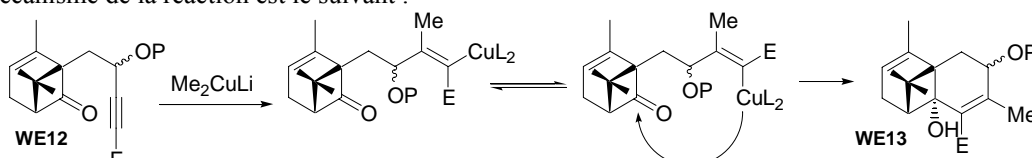


Schéma I-18 : Synthèse totale de Wender et coll.

La verbénone est tout d'abord alkylée par le 1-bromo-3-méthylbut-2-ène, puis la double liaison est transformée en aldéhyde pour donner **WE11** par ozonolyse (Schéma I-18). Après réarrangement photochimique du squelette pinène, le sel de lithium du propiolate d'éthyle s'additionne sur l'aldéhyde en C9, l'alcoolate formé étant piégé *in situ* par le TMSCl (**WE12**). L'addition du groupement méthyle en C8 par le cuprate Me_2CuLi génère un carbanion en C3 qui permet la fermeture du cycle à 6 chaînons et la création de la liaison C2-C3 pour donner le diol **WE13**.⁵⁸ L'alcool secondaire est oxydé, puis l'énolate de la cétone résultante est hydroxylé du côté α le moins encombré par l'oxaziridine de Davies.⁴⁷ L'hydroxycétone est alors réduite, l'hydruire attaquant par la face α . Après formation de l'acétone en positions C9-C10, l'époxyalcool est formé sur la face α moins encombrée par

⁵⁸ Le mécanisme de la réaction est le suivant :



Crimmins, M. T.; Mascarella, S. W.; DeLoach, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3033.

action du *m*-CPBA. Sa fragmentation est réalisée par addition d'une quantité catalytique de DABCO pour donner le système AB de la même manière que précédemment (**WE15**). L'énolate de la cétone en C2 est oxydé en position C1 à l'aide du dioxygène en présence de triéthyl phosphite. Le groupement TBS est déprotégé par traitement avec le chlorure d'ammonium et la réduction stéréosélective de la cétone en C2 par NaBH₄ permet d'obtenir le triol **WE16**.

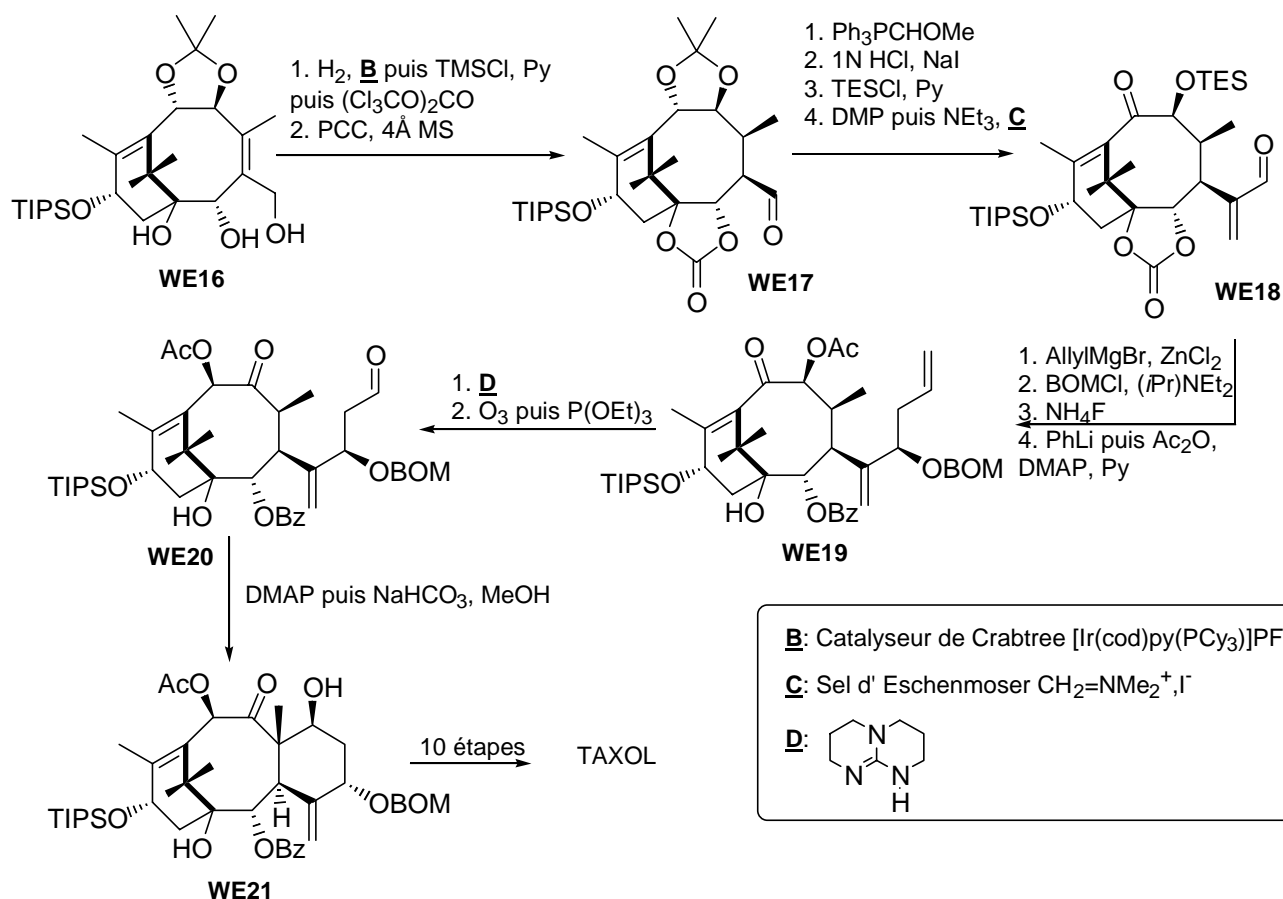


Schéma I-19: Synthèse totale de Wender et coll.

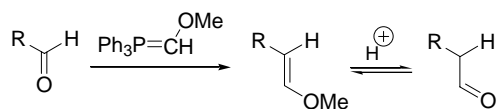
L'hydrogénation de la double liaison C3-C8 par le catalyseur de Crabtree est dirigée par le groupement hydroxyle en C2 qui se coordine à l'iridium (Schéma I-19). L'alcool primaire est protégé *in situ* par le TMSCl, et le traitement par le triphosgène permet la formation du carbonate en C1-C2. L'alcool primaire protégé est alors oxydé par le PCC pour donner l'aldéhyde **WE17**.

L'homologation de l'aldéhyde **WE17** est réalisée grâce au chlorure de triphenyl(méthoxyméthyl)phosphonium.⁵⁹ L'hydrolyse acide en présence de NaI réalise la

⁵⁹ L'utilisation de ce composé permet l'obtention de l'éther d'énol correspondant à la fin de la réaction, donc de l'aldéhyde :

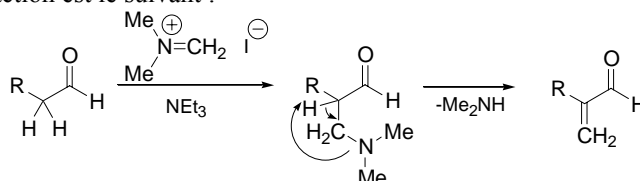
déprotection de l'acétonide et l'hydrolyse de l'éther d'énol en aldéhyde. L'alcool le moins encombré en C11 est protégé par un groupement silylé. Le second groupement hydroxyle est oxydé selon les conditions de la réaction de Dess-Martin. Le brut de la réaction est soumis aux conditions de méthylation de Takano, en présence de sels d'Eschenmoser et de triéthylamine,⁶⁰ pour donner l'aldéhyde **WE18**. Les carbones manquants du squelette taxane sont ajoutés par une réaction d'allylation stéréosélective du côté le moins encombré en présence de sels de zinc, afin d'éviter l'addition du réactif de Grignard sur le carbonate cyclique.⁶¹ L'alcool secondaire obtenu est protégé par un groupement BOM, puis le traitement au fluorure d'ammonium permet la déprotection du groupement TES.⁶² Le carbonate cyclique est ensuite ouvert par le phényllithium selon la réaction mise en œuvre précédemment par le groupe de Holton.⁴² L'hydroxyle en C11 est protégé *in situ* sous forme d'acétate pour donner **WE19**. La transposition de l'acétoxycétone a lieu grâce à l'utilisation de la base dérivée de la guanidine **D** (des conditions plus classiques ne permettent pas de réaliser cette réaction). La double liaison terminale est ensuite clivée par ozonolyse pour donner l'aldéhyde **WE20**. La réaction d'aldolisation intramoléculaire entre la cétone en C11 et l'aldéhyde de la chaîne latérale est réalisée par un traitement avec un excès de DMAP. L'hydroxycétone **WE21** est obtenue sous la forme d'un mélange 11 : 1 de deux énantiomères en position C7. L'interconversion du mauvais énantiomère a lieu grâce au traitement basique du mélange, par une séquence de rétroaldolisation/aldolisation, pour donner l'hydroxycétone **WE21** énantiomériquement pure.

La fin de la synthèse permet la construction de l'oxétane et l'introduction de la chaîne latérale.



Levine, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6150.

⁶⁰ Le mécanisme de la réaction est le suivant :



Takano, S.; Inomata, K.; Samizu, K.; Tomita, S.; Yanase, M.; Suzuki, M.; Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1989**, 1283.

⁶¹ Nagaoka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3873.

⁶² Zhang, W.; Robins, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177.

3. Synthèse totale de Kuwajima

a. Première approche : synthèse d'un dérivé de la taxinine possédant un cycle C aromatique.

i. Rétrosynthèse

Le groupe de Kuwajima s'intéresse à la synthèse des taxanes dès 1989. Il envisage une approche convergente du type $A+C \rightarrow AC \rightarrow ABC$ (Schéma I-20). La première approche étudiée consiste à remplacer le cycle C par un groupement aromatique.⁶³ Les deux fragments sont couplés par réaction d'addition d'un dérivé métallé du cycle C aromatique sur la fonction aldéhyde du cycle A. Le cycle B est formé par une réaction de couplage intramoléculaire assistée par un acide de Lewis.⁶⁴

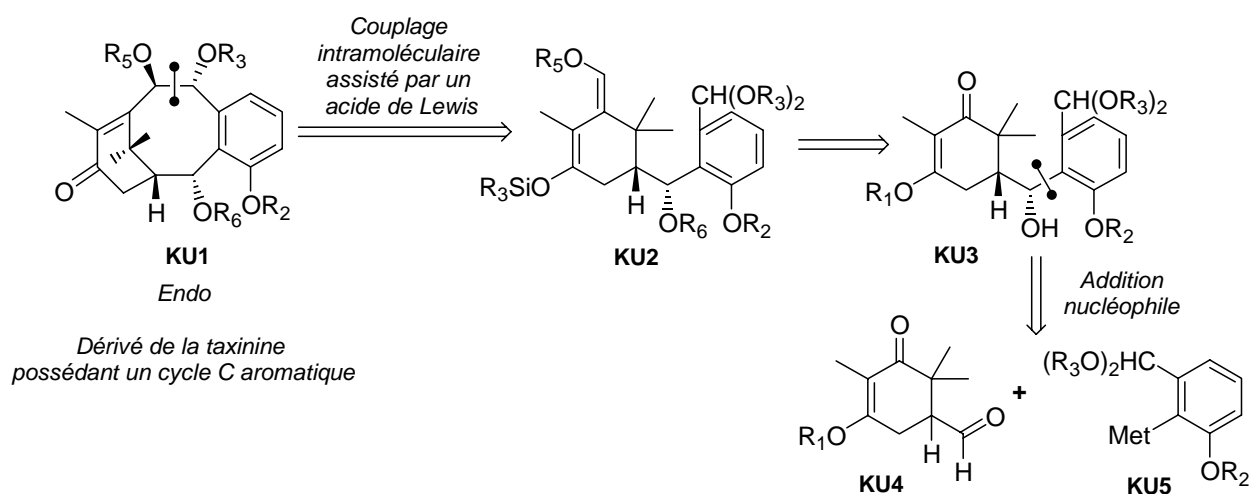


Schéma I-20 : Première approche de Kuwajima

D'après des études réalisées sur la conformation des dérivés des taxanes possédant un cycle C aromatique,⁶⁵ le degré élevé de substitution de la molécule cible **KU1** permet

⁶³ Seto, M.; Morihira, K.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3165.

⁶⁴ Horiguchi, Y.; Furukawa, T.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8277.

Furukawa, T.; Morihira, K.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6975.

Morihira, K.; Seto, M.; Furukawa, T.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 345.

⁶⁵ Shea, K. J.; Gilman, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2451.

Shea, K. J.; Gilman, J. W.; Haffner, C. D.; Dougherty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4953.

d'assurer que sa conformation sera 'gelée'.⁶⁶ Le conformère *endo* permet la bonne stéréosélectivité lors de l'installation des fonctionnalités manquantes, c'est donc un couplage endosélectif qui assure la fermeture du cycle B.

ii. Synthèse d'un dérivé de taxinine

Le cycle A est préparé en 8 étapes avec un rendement global de 43% (Schéma I-21). L'anion lithié de l'alcool propargylique protégé par un groupement THP est tout d'abord additionné sur le propanal, puis la triple liaison est partiellement hydrogénée à l'aide du catalyseur de Lindlar, pour donner la double liaison de géométrie (*Z*). Une oxydation de Swern permet d'obtenir l'énone **KU6**. Une addition de Michael de l'énolate lithié **KU7** sur l'énone précédente donne le cétoester **KU8**. Une condensation de type Dieckmann entre les groupements ester et cétone permet de fermer le cycle A. Après protection par un groupement acétate, l'éther de THP est hydrolysé et l'alcool primaire obtenu est oxydé dans les conditions de la réaction de Swern. L'aldéhyde **KU9** est ainsi obtenu avec un excellent rendement global.

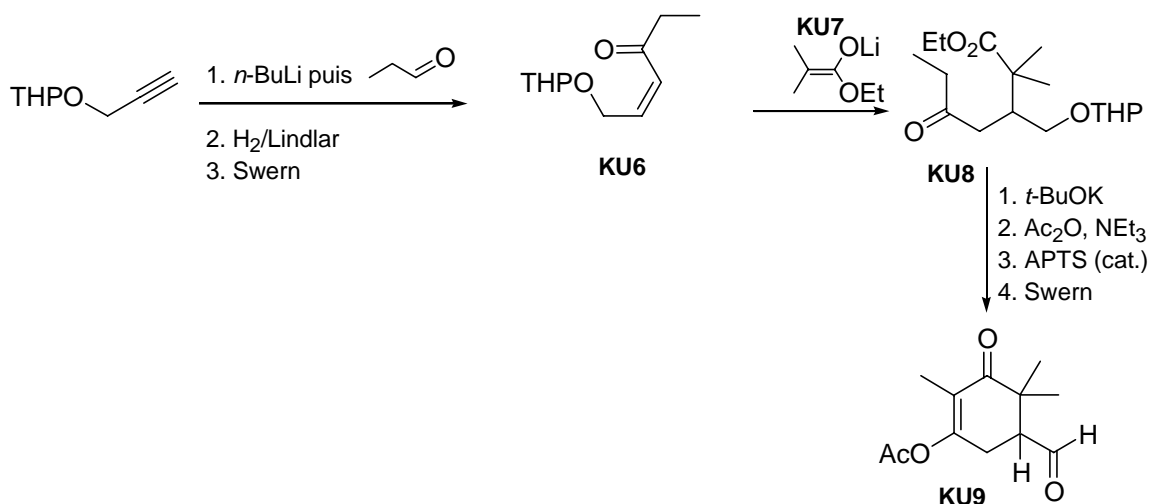


Schéma I-21 : Préparation du cycle A

Le dérivé cerié du *m*-anisaldéhyde diméthylacétal est ensuite additionné sur l'aldéhyde **KU9** (Schéma I-22). Le produit d'addition **KU10** est obtenu sous la forme d'un mélange 3 : 1

Shea, K. J.; Higby, R. G.; Gilman, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1221.

⁶⁶ De tels dérivés peuvent exister sous deux conformations stables, *endo* ou *exo*, et la barrière d'interconversion entre ces deux conformations augmente en même temps que le degré de substitution du squelette.

de deux diastéréoisomères non séparables. Le groupe acétyle est ensuite échangé pour le groupement TBS, les deux diastéréoisomères étant séparés à cette étape. Puis la protection de la fonction hydroxyle libre et une oléfination de Peterson sur chacun des diastéréomères séparément donnent les précurseurs **KU11a** et **b**.

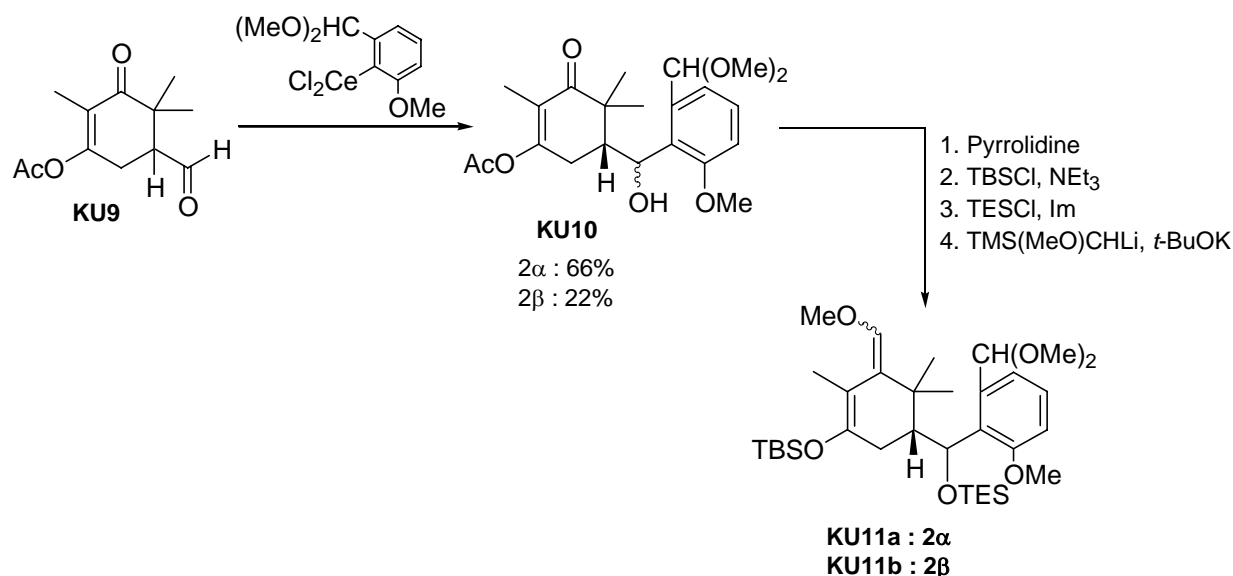


Schéma I-22 : Couplage des fragments A et C

Les deux précurseurs **KU11a** et **KU11b** sont ensuite placés dans les conditions de couplage intramoléculaire assisté par un acide de Lewis (ici TiCl_4) à basse température (Schéma I-23).⁶⁷ L'isomère **KU11b**, ne possédant pas la bonne stéréochimie en C2, donne le produit *endo*, et l'isomère **KU11a**, qui possède la bonne stéréochimie en C2, donne le produit *exo*. Il semble donc que la présence d'une fonctionnalité oxygénée en C2 modifie considérablement l'atroposélectivité de la réaction.

⁶⁷ Ces conditions ont été mises au point lors de couplages intramoléculaires sur des précurseurs ne possédant pas de fonctionnalité oxygénée en C2.

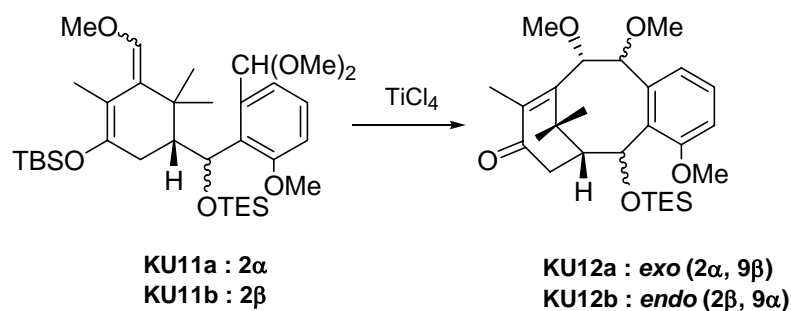


Schéma I-23 : Réaction de couplage intramoléculaire

Afin de pallier ce problème de sélectivité, l'hydroxyle en C2 est laissé libre. Le ligand catéchol borane est alors chélaté par cet hydroxyle en C2 ainsi que l'oxygène en C4, ce qui permet l'obtention du produit de sélectivité *endo* désiré **KU14a** (Schéma I-24):

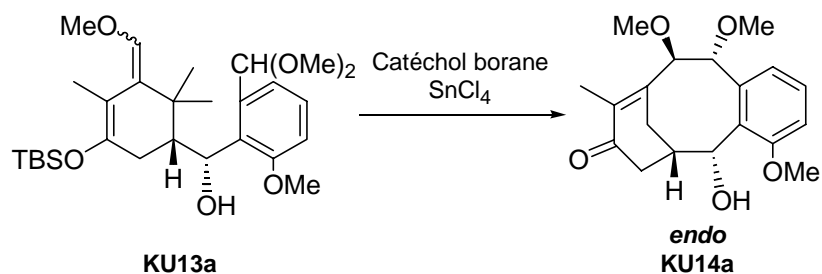


Schéma I-24 : Cyclisation contrôlée par chélation

La stéréosélectivité de la réaction peut donc être modifiée selon le groupe présent en C2 (stéréochimie, protection).

b. Synthèse totale

i. Rétrosynthèse

Le groupe de Kuwajima réalise la synthèse totale du taxol en 1998.⁶⁸ Il s'agit d'une synthèse convergente ayant pour principe $A+C \rightarrow AC \rightarrow ABC$ (Schéma I-25).

⁶⁸ Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980.

Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811.

Kuwajima, I.; Kusama, H. *Synlett* **2000**, 1385.

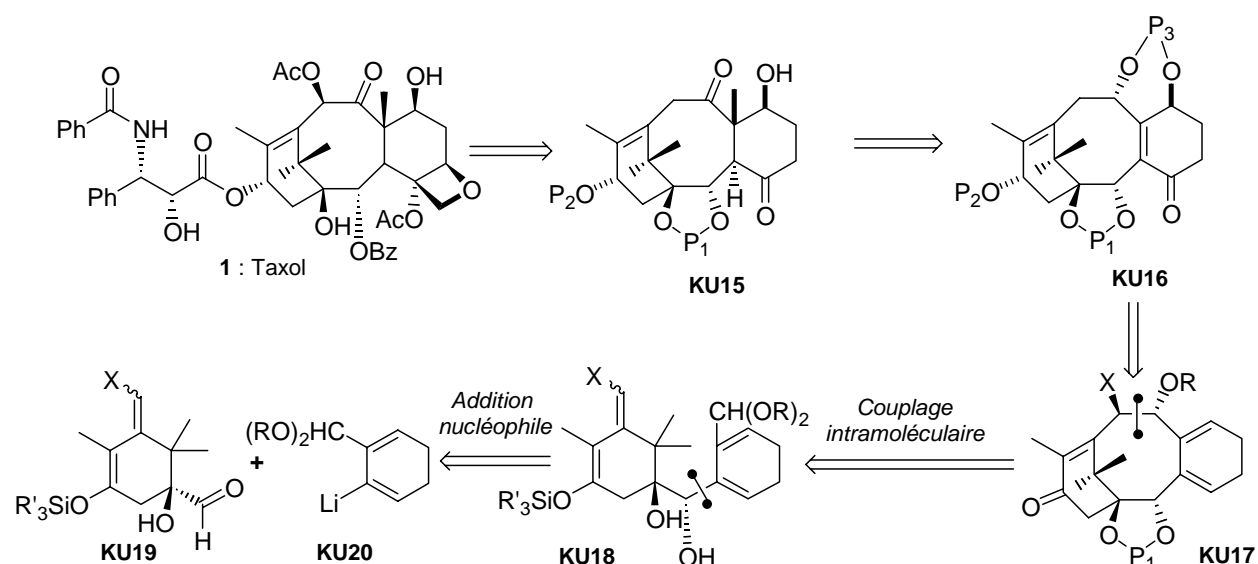


Schéma I-25 : Approche de Kuwajima et coll.

Le premier fragment, le cycle A, est préparé de manière optiquement active sous la forme d'un α -hydroxy aldéhyde **KU19**.⁶⁹ Le cycle C prend la forme d'un cyclohexadiène, ce qui permet ensuite l'installation des fonctionnalités oxygénées en C4 et C7.⁷⁰ Le couplage de ces deux fragments se fait par une réaction d'addition d'un dérivé lithié vinylique du cycle C sur l' α -hydroxy aldéhyde du cycle A sous contrôle Cram-chélate, afin d'assurer la stéréochimie relative des centres C1 et C2 (Schéma I-26).

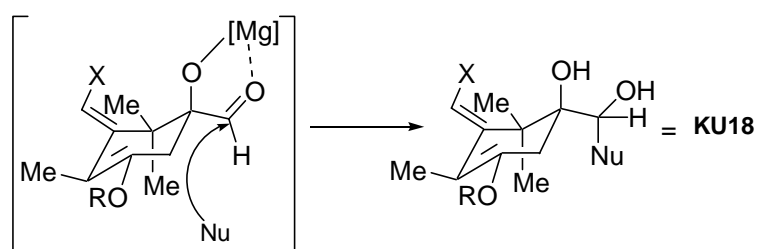


Schéma I-26 : Contrôle Cram-chélate lors de l'addition du dérivé lithié sur l'aldéhyde KU19

Enfin la fermeture du cycle B aura lieu grâce à un couplage intramoléculaire assisté par un acide de Lewis, dont les conditions ont été mises au point précédemment.⁷¹

⁶⁹ Nakamura, T.; Waizumi, N.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7813.

⁷⁰ Kusama, H.; Mori, T.; Mitani, I.; Kashima, H.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4129.

⁷¹ Nakamura, T.; Waizumi, N.; Tsuruta, K.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Synlett* **1994**, 584.

ii. Synthèse convergente

La préparation du cycle A commence de la même manière que lors de l'approche précédente (Schéma I-27).

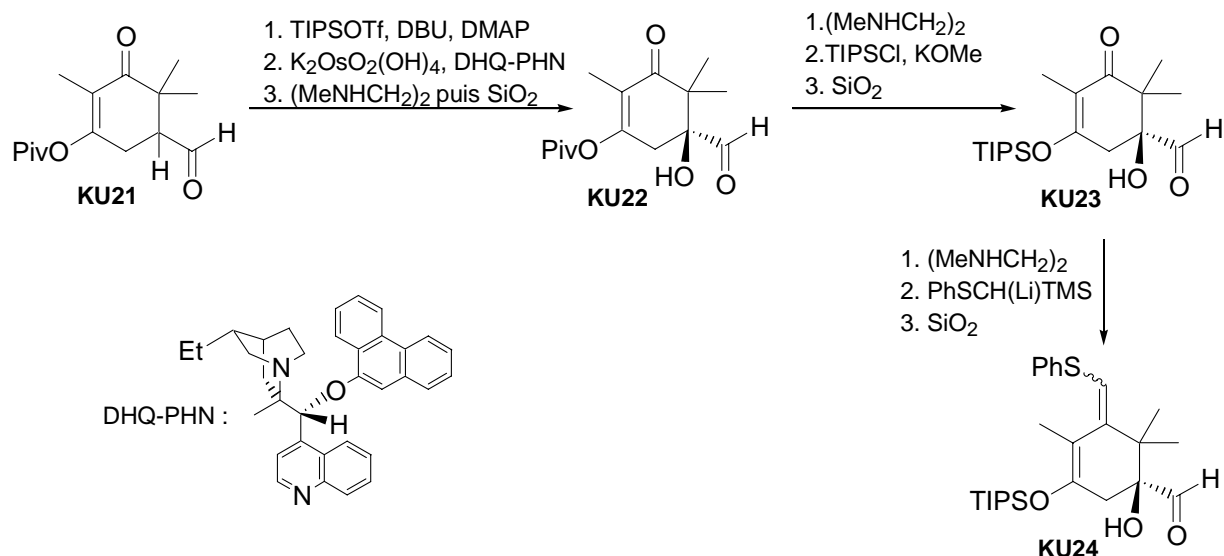


Schéma I-27 : Préparation énantiosélective du cycle A

L'éther d'énol **KU21** est préparé selon le même mode opératoire que précédemment (voir Schéma I-21). Il est cette fois protégé sous forme de pivalate (au lieu d'un groupement TBS). La fonction aldéhyde du composé **KU21** est ensuite transformée en éther d'énol silylé à l'aide du DBU et du TIPSOTf. Une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless en présence du ligand DHQ-PHN⁷² sur la double liaison monosubstituée de l'éther d'énol silylé permet d'obtenir après quench du milieu réactionnel l' α -hydroxyaldéhyde **KU22** sous forme d'un mélange de monomère et de dimère. Le brut de la réaction est alors converti en aminorale à l'aide de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine. La purification sur gel de silice permet de recouvrer l'hydroxyaldéhyde **KU22** déprotégé énantiomériquement pur sous sa forme monomérique exclusivement. De la même manière, l'aldéhyde **KU22** est protégé en aminorale avant changement du groupe pivalate pour un groupe protecteur silylé et donner **KU23**. Enfin, suivant le même principe, une oléfination de Peterson donne le double éther d'énol silylé **KU24** (mélange (*E*)/(*Z*) 1.5 : 1).

⁷² Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

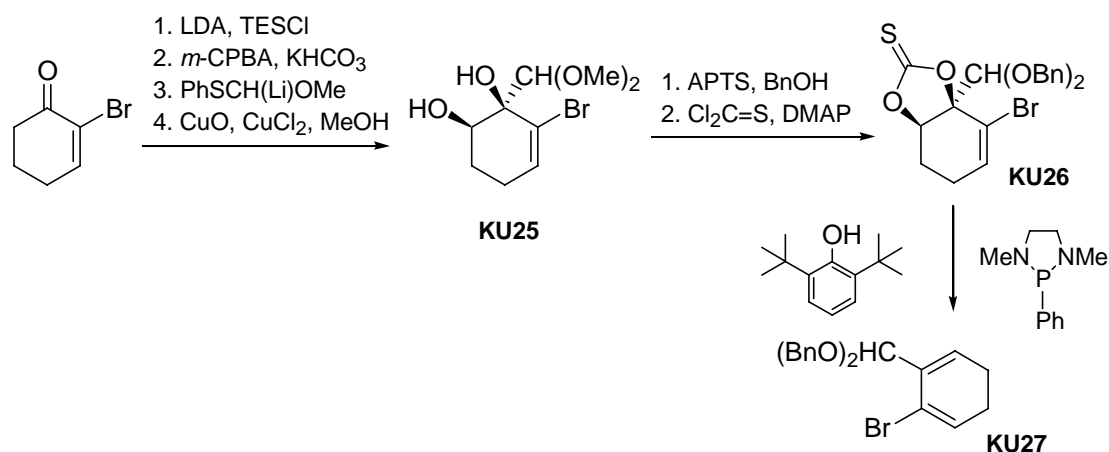
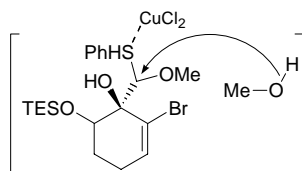


Schéma I-28 : Préparation du cycle C

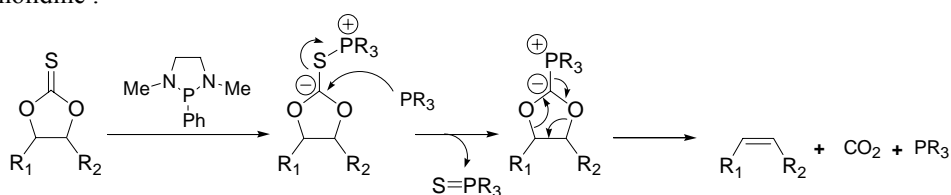
Le cycle C est préparé en 7 étapes à partir de la 2-bromocyclohexénone (Schéma I-28). Celle-ci est tout d'abord convertie en son éther d'énol silylé à l'aide du LDA et de TESCl. Le *m*-CPBA réalise l'oxydation de l'éther d'énol sous la forme d'un époxyde, qui en s'ouvrant récupère le groupement TES. L'addition de PhSCH(Li)OMe sur le groupe carbonyle de l'autre côté du groupement OTES donne majoritairement le diol *cis* **KU25**.⁷³ Le diméthyl acétal est changé en dibenzyl acétal et le diol est transformé en thionocarbonate correspondant **KU26**. Le cyclohexadiène **KU 27** est obtenu par action de la diazaphospholidine en présence de BHT selon la procédure de Corey.⁷⁴

⁷³ L'attaque par le composé soufré donne l'espèce ci-dessous, qui par l'action du méthanol devient le diméthyl acétal désiré **KU25**.



Mandai, T.; Hara, K.; Nakajima, M.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4993.

⁷⁴ Le thionocarbonate formé est converti en oléfine à l'aide de la 1,3-diméthyl-2-phényl-1,3,2-diazaphospholidine :



Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1979.

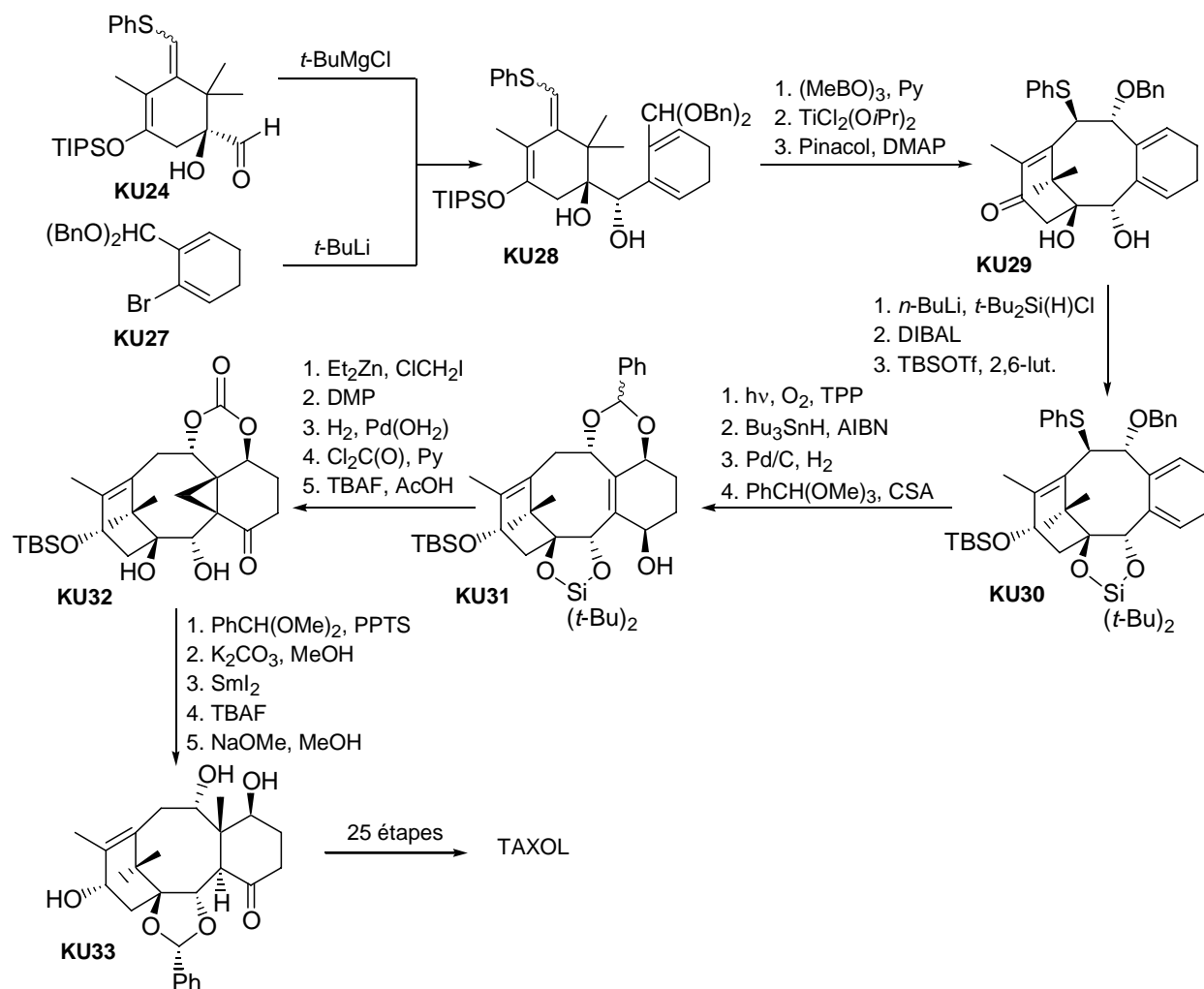


Schéma I-29 : Couplage des fragments A et C et fermeture du cycle B

L'addition du dérivé lithié vinylique du cycle C **KU27** se fait en présence de $\text{Mg}(\text{II})$ afin d'assurer le contrôle de la réaction par chélation (Schéma I-29). L'adduit **KU28** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère. Après connexion des carbones C1 et C2 par un ester boronique afin de rigidifier la conformation du cycle à huit chaînons, la cyclisation est effectuée par un acide de Lewis : $\text{TiCl}_2(\text{OiPr})_2$, puis l'ester boronique est déprotégé pour donner **KU29**. Le diol-1,2 est protégé sous forme d'un silylène,⁷⁵ puis la cétone est réduite et l'hydroxyle protégé sous forme d'un éther silylé **KU30**. L'oxydation par l'oxygène singulet a lieu sélectivement du côté β , puis un traitement radicalaire permet le clivage de la liaison peroxy- ainsi que la réduction du groupement thiophényle. Le groupe benzyle est ensuite hydrogéné, et les diols C7-C9 protégés sous la forme d'un benzylidène acétal **KU31** (mélange α/β 1 : 4 de deux diastéréoisomères). L'isomère majoritaire subit une réaction de

⁷⁵ Tanino, K.; Shimizu, T.; Kuwahara, M.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2422.

cyclopropanation sur la face β , tandis que l'isomère minoritaire ne réagit pas. Une oxydation de l'hydroxyle en C4 par le périodinate de Dess-Martin fournit la cétone correspondante. Après modification des groupements protecteurs, le cyclopropane est ouvert par traitement au SmI_2 , et la déprotection de l'éther silylé donne le triol **KU33**. Celui-ci sera fonctionnalisé pour donner le taxol en 25 étapes supplémentaires.

Le succès de cette synthèse repose sur l'introduction correcte de tous les centres asymétriques de la molécule à partir de C1. Celui-ci est installé efficacement dès le début de la synthèse par une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless. Cette approche présente également un accès facile au squelette tricyclique du taxol. Il est intéressant de remarquer que le méthyle en C8 est introduit après la fermeture du cycle B, et que l'introduction de l'oxétane se fait à partir de la cétone en C4.

Une variante de cette synthèse a été publiée en 2000.⁶⁸ Elle utilise un précurseur aromatique pour le cycle C, qui est ensuite réduit sélectivement par une réduction de Birch.

4. Synthèse totale de Mukaiyama

a. Rétrosynthèse

L'équipe de Mukaiyama réalise la synthèse totale du taxol en 1997.⁷⁶ Ce groupe opte pour une synthèse linéaire de schéma B→BC→ABC (Schéma I-30). La première étape est donc la construction du cycle B, sur lequel sont ensuite greffés les cycles A et C. Le cycle B provient de la cyclisation d'un fragment linéaire optiquement actif **MU6** par une réaction d'aldolisation intramoléculaire.⁷⁷ Les cycles C⁷⁸ et A⁷⁹ sont également fermés par réactions d'aldolisation intramoléculaires. Le fragment **MU7** est préparé à partir du néopentyl glycol.⁸⁰

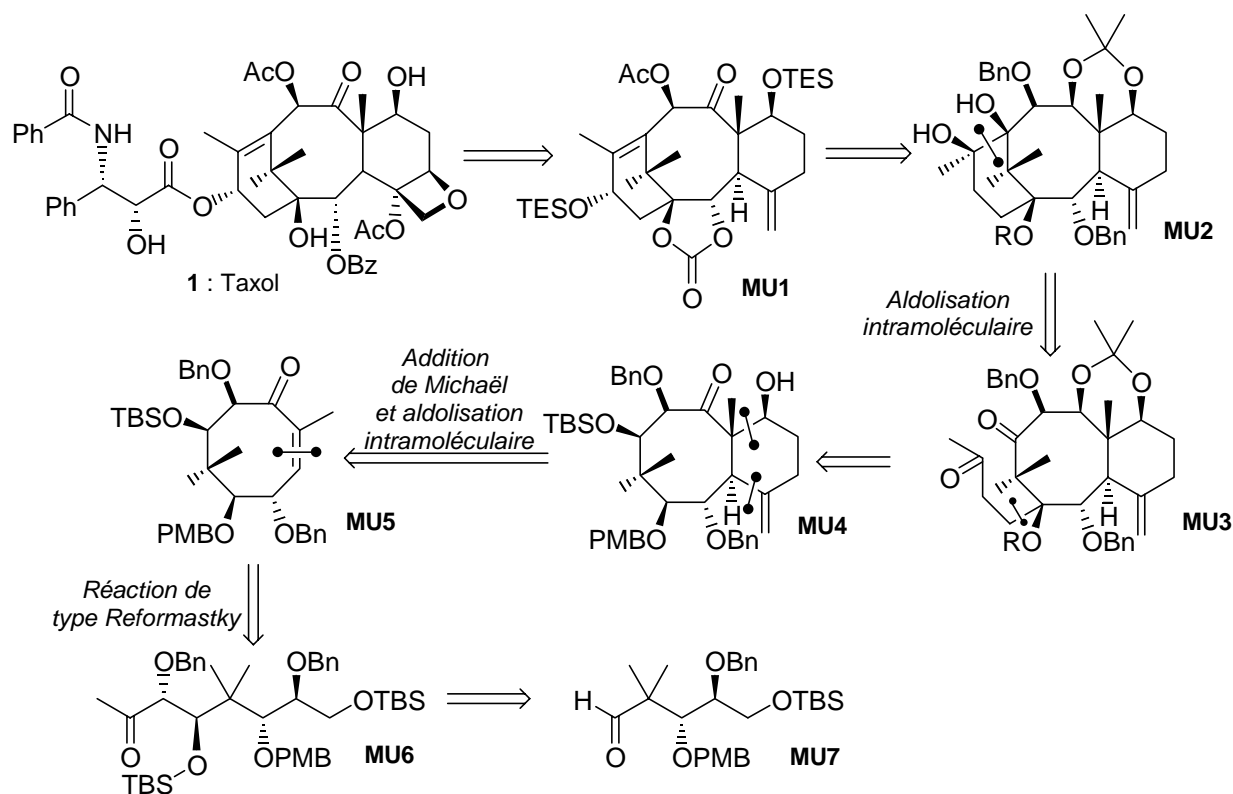


Schéma I-30 : Approche de Mukaiyama et coll.

⁷⁶ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Saitoh, K. *Proc. Japan Acad.* **1997**, *73B*, 95.

Mukaiyama, T. *Pure and Appl. Chem.* **1997**, *69*, 257.

⁷⁷ Shiina, I.; Uoto, K.; Mori, N.; Kosugi, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1995**, 181.

⁷⁸ Shiina, I.; Iwadare, H.; Sakoh, H.; Yan, Y.; Hasegawa, M.; Saitoh, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 1139.

⁷⁹ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Kimura, K.; Akiyama, Y.; Iwadare, H. *Chem. Lett.* **1995**, 229.

Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Ohkawa, N.; Nishimura, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1995**, 781.

⁸⁰ Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Sakata, K.; Emura, T.; Seto, K.; Saitoh, M. *Chem. Lett.* **1995**, 179.

b. Synthèse linéaire

i. Construction du bicyclic BC

L'aldéhyde **MU7** est préparé en 11 étapes à partir du néopentyl glycol avec un rendement global de 16% (Schéma I-31).

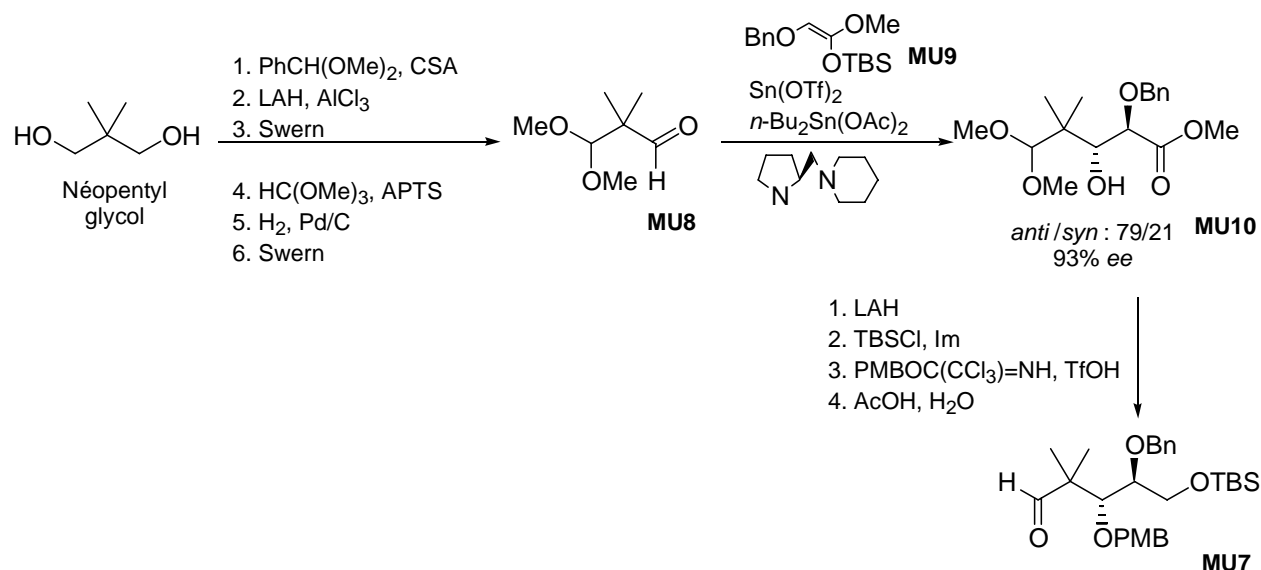


Schéma I-31 : Préparation de l'aldéhyde **MU7**

Le néopentyl glycol est tout d'abord transformé en benzyldène acétal, qui subit ensuite un traitement par LiAlH₄ et AlCl₃ ce qui fournit l'alcool correspondant. Celui-ci est ensuite oxydé en benzyloxy aldéhyde, puis la fonction aldéhyde est protégée sous la forme d'un diméthyl acétal. Le groupe benzyle est hydrogéné et l'alcool primaire obtenu est oxydé en aldéhyde **MU8**. Celui-ci subit une réaction d'aldolisation asymétrique avec l'éther d'énol **MU9** en présence d'un acide de Lewis chiral dérivé d'étain (Sn(OTf)₂) coordonné à une diamine chirale). Cette réaction donne majoritairement l'hydroxyester **MU10** *anti*. La fonction ester est ensuite réduite, et l'alcool primaire est sélectivement protégé sous la forme d'un éther silylé. L'alcool secondaire est à son tour protégé et l'acétal est déprotégé pour donner l'aldéhyde désiré **MU7**.

Cet aldéhyde peut également être préparé en 9 étapes avec un rendement global de 50% à partir de la *L*-sérine.⁷⁸

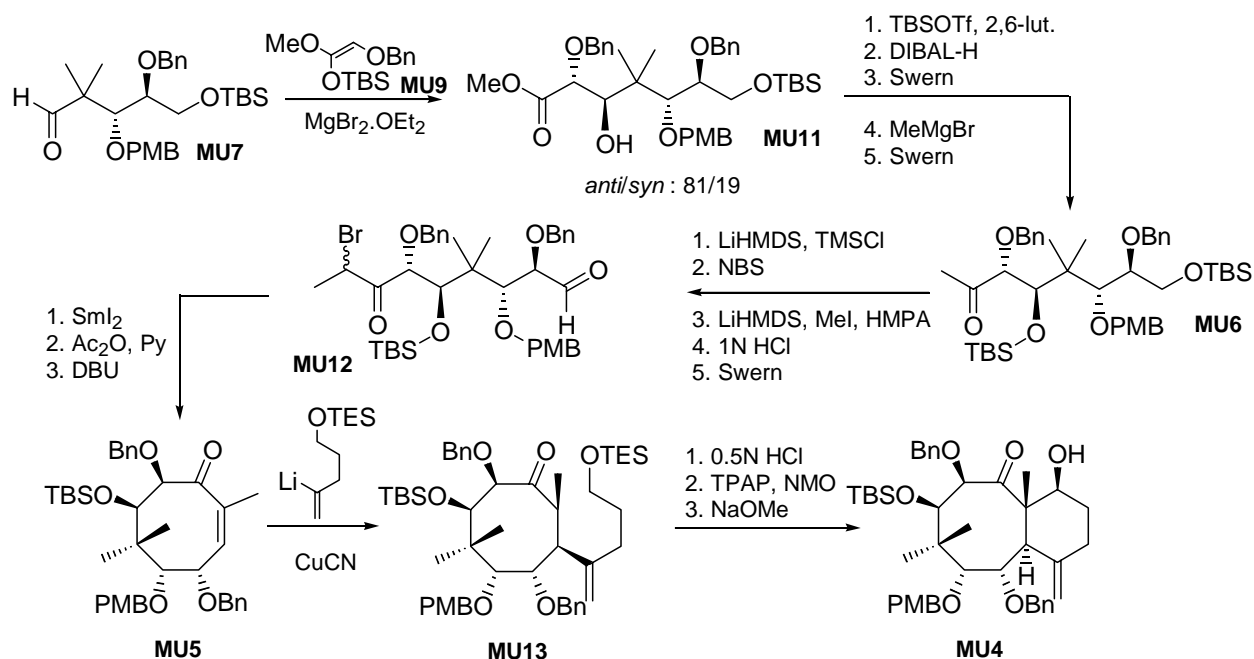


Schéma I-32 : Synthèse du bicyclic BC par Mukaiyama et coll.

L'aldéhyde **MU7** subit de nouveau une réaction d'aldolisation intermoléculaire avec l'éther d'énol **MU9** en présence d'un acide de Lewis, avec une bonne diastéréosélectivité (Schéma I-32). L'ester 2,3,5-*anti/anti* **MU11** est obtenu majoritairement. Après protection de l'hydroxyle libre, la fonction ester est transformée successivement en aldéhyde puis en méthyl cétone **MU6**. Celle-ci est bromée en position α puis méthylée en α du brome. Après déprotection de l'éther de TBS primaire, une oxydation de Swern permet d'obtenir le cétoaldéhyde **MU12**. En présence d'un excès de SmI₂, la β -hydroxycyclooctanone est obtenue grâce à une réaction de type Reformatsky sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rapport 83 : 17) et déshydratée pour donner l'énone **MU5**. Celle-ci subit une réaction d'addition de Michael avec le cuprate généré *in situ* à partir du 2-bromo-5-triéthylsiloxy-pentène pour donner la cétone **MU13** de configuration $3\beta,8\beta$. L'adduit de Michael est déprotégé puis oxydé en aldéhyde, et un traitement basique permet la réaction d'aldolisation intramoléculaire pour donner uniquement l'hydroxycétone **MU4**.

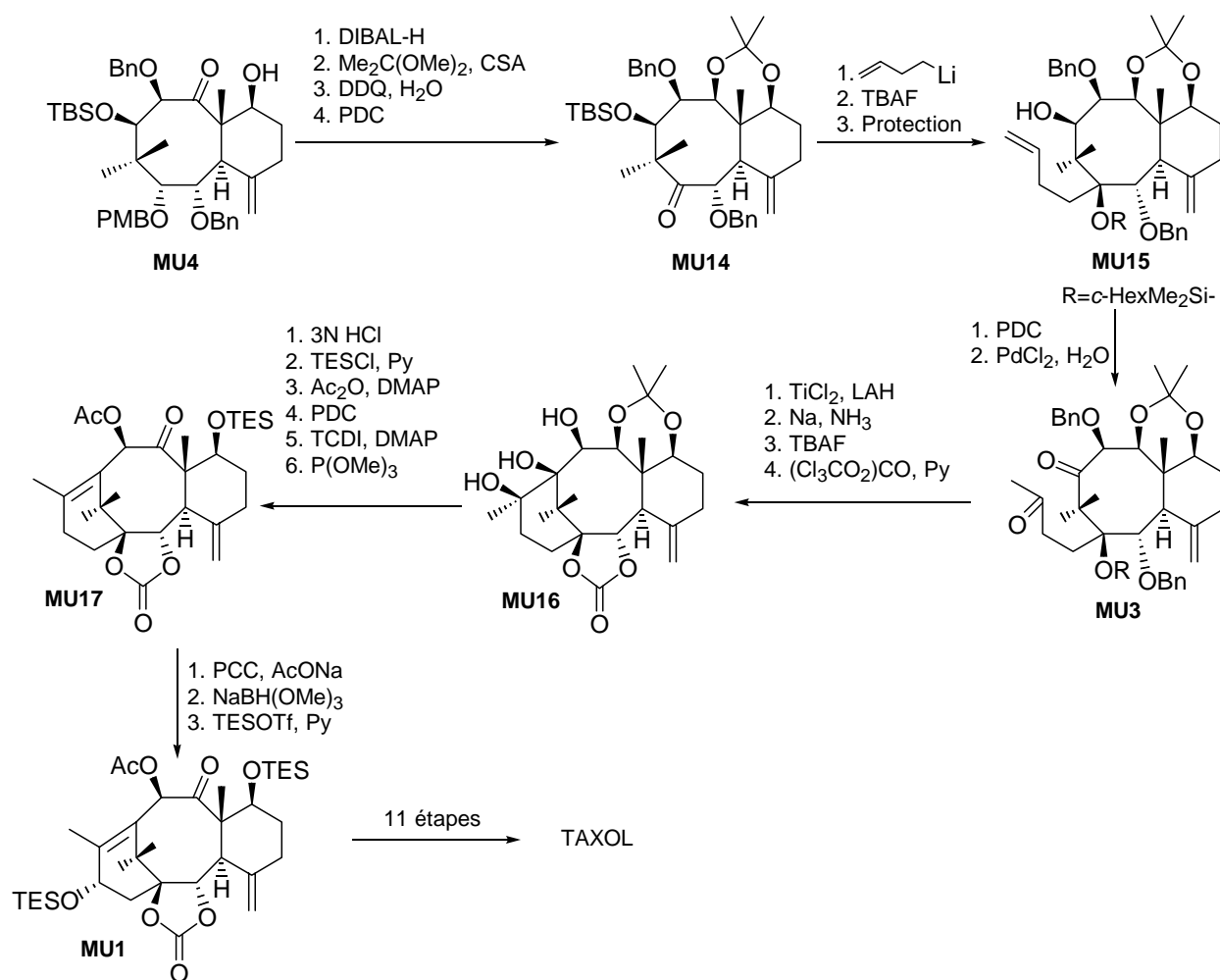


Schéma I-33 : Formation du cycle A par Mukaiyama et coll.

L'hydroxycétone **MU4** est réduite en diol qui est protégé sous la forme d'un acétal cyclique (Schéma I-33). L'hydroxyle en C1 est déprotégé puis oxydé pour donner la cétone **MU14**. L'homoallyllithium s'additionne en C1, et après déprotection du groupement TBS, l'hydroxyle tertiaire en C1 est protégé par un groupement silylé.⁸¹ L'hydroxyle en C11 est oxydé puis une oxygénation de Wacker permet d'obtenir la dicétone **MU3**. Un couplage pinacolique grâce à un composé de titane à basse valence permet la fermeture du cycle A. Les groupements benzyles et TBS sont déprotégés puis le diol-1,2 situé en C1-C2 est protégé par un carbonate cyclique ce qui donne **MU16**. Après un jeu de déprotections/protections, le composé **MU17** est obtenu par désoxygénation d'un groupement thionocarbonate par le triméthylphosphite. La fonction oxygénée en C13 est installée par oxydation sélective et

⁸¹ Shiina, I.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Saitoh, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 419.

réduction sélective, et protégée pour donner le précurseur **MU1**, qui en 11 étapes supplémentaires peut être transformé en taxol.

L'approche envisagée au cours de cette synthèse est particulièrement originale. Une fois formé, le cycle à 8 chaînons possède déjà toutes les fonctionnalités oxygénées présentes sur le cycle B du taxol ainsi que le méthyle en C8, ce qui permet d'éviter un certain nombre d'étapes de fonctionnalisation. De plus l'introduction des cycles C puis A est efficace, en particulier au niveau de la stéréosélectivité des réactions envisagées. Enfin, l'utilisation des méthodologies développées dans le groupe permet un accès rapide aux précurseurs optiquement actifs désirés. Cependant, cette synthèse est complètement linéaire et comporte donc un très grand nombre d'étapes.

5. Approche de Swindell

a. Première approche : préparation du cycle B par fragmentation

i. Rétrosynthèse

Le groupe de Swindell s'intéresse à la synthèse du taxol dès 1986.⁸² En 1990, une première approche de synthèse du squelette des taxanes est publiée.⁸³ Elle utilise une stratégie du type BC→ABC (Schéma I-34). Le système BC est préparé grâce à une réaction de fragmentation d'un précurseur **SW5** préparé par une réaction de photoaddition [2+2]. Le cycle A sera ajouté par une réaction de type aldolisation.

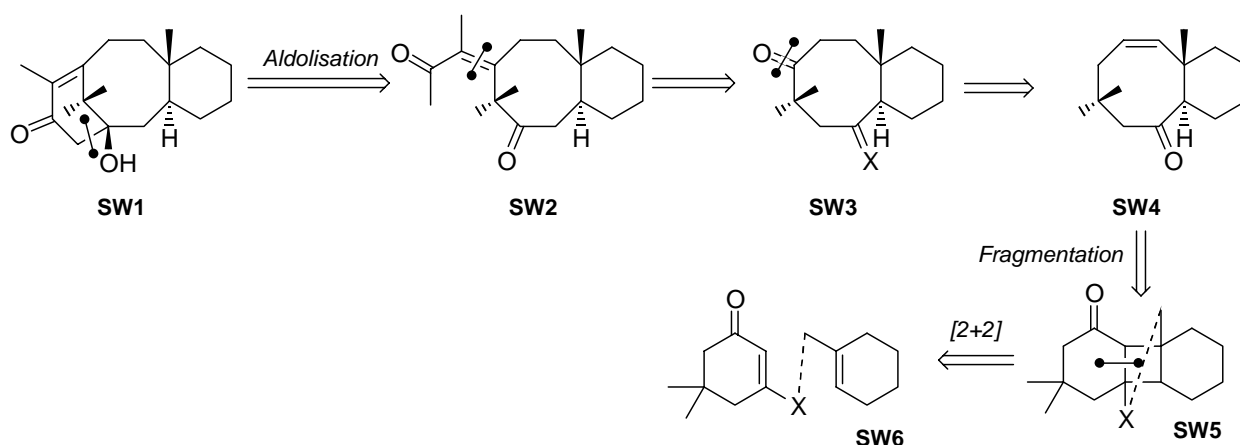


Schéma I-34 : Première approche de Swindell et coll.

ii. Synthèse linéaire du squelette taxane

L'amide vinylogue **SW7** est préparé simplement à partir de la cyanhydrine de la cyclohexanone commerciale (Schéma I-35). L'acylation de ce composé en présence d'un agent de transfert de phase permet l'accès au précurseur de la réaction de photoaddition. Dans les conditions de réaction mises au point par Shell,⁸⁴ le photoadduit⁸⁵ **SW8** est obtenu

⁸² Swindell, C. S.; Patel, B. P.; deSolms, S. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2346.

⁸³ Swindell, C. S.; Patel, B. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3.

⁸⁴ Shell, F. M.; Cook, P. M.; Hawkinson, S. W.; Cassady, R. E.; Thiessen, W. E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1380.

majoritairement. Une oxydation de type Rubottom suivie par la réduction de la cétone donne l'alcool axial **SW9**. La fragmentation provoquée dans des conditions très douces par le zinc permet d'obtenir le composé intermédiaire **SW10**. Après hydrolyse et formylation de la fonction amine primaire libérée, le système bicyclique **SW11** est obtenu. Une réaction d'alkylation permet de mettre en place tous les carbones nécessaires à l'élaboration du système ABC, avec la stéréochimie correcte en C1. Après déshydratation de la fonction formamide et réduction par un métal dissous, **SW12** est obtenu, possédant le méthyle en C8 et la fonction hydroxyle en C2 avec la bonne stéréochimie. Enfin, la mise en place d'un acétal temporaire (**SW13**) permet après hydrogénation et traitement basique l'obtention du squelette ABC (**SW14**) grâce à une réaction de type aldolisation intramoléculaire.

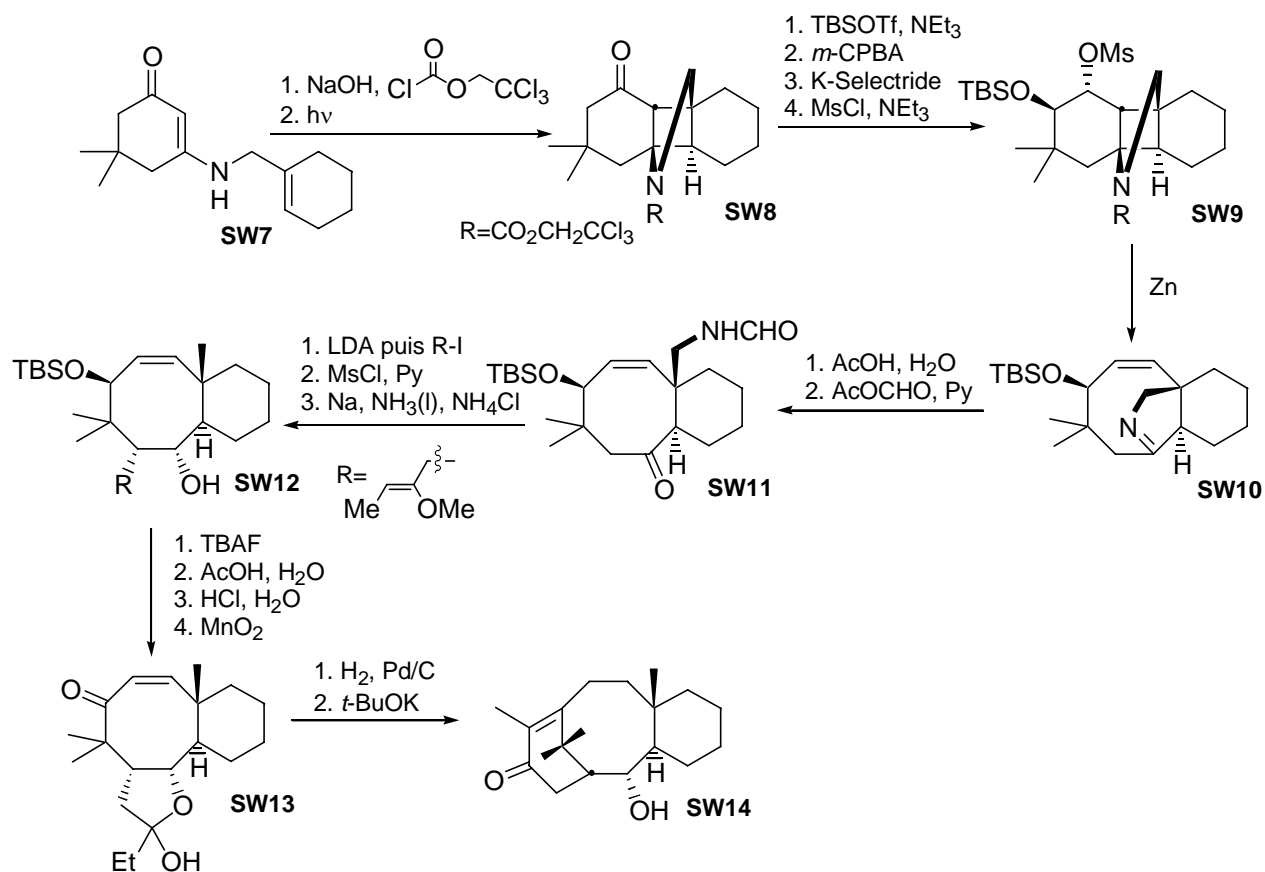


Schéma I-35 : Synthèse linéaire : préparation du cycle B par fragmentation

⁸⁵ Swindell, C. S.; deSolms, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3797.
Swindell, C. S.; Patel, B. P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5275.

b. Deuxième approche : une synthèse convergente

i. Rétrosynthèse

Après avoir mis au point cette nouvelle stratégie sur des précurseurs possédant un cycle C aromatiques,⁸⁶ le groupe de Swindell publie en 1996 une synthèse convergente du squelette taxane (Schéma I-36).⁸⁷ Elle suit le schéma $A+C \rightarrow AC \rightarrow ABC$. La fermeture du cycle B est réalisée par une réaction de type couplage pinacolique intramoléculaire sur un précurseur de type **SW15**. Celui-ci résulte du couplage des deux fragments A et C par addition d'un organométallique du type lithien vinylique sur un aldéhyde. L'intérêt de cette stratégie réside dans la mise en place des centres stéréogéniques C8, C9 et C10 de manière à contrôler l'installation des autres centres asymétriques.

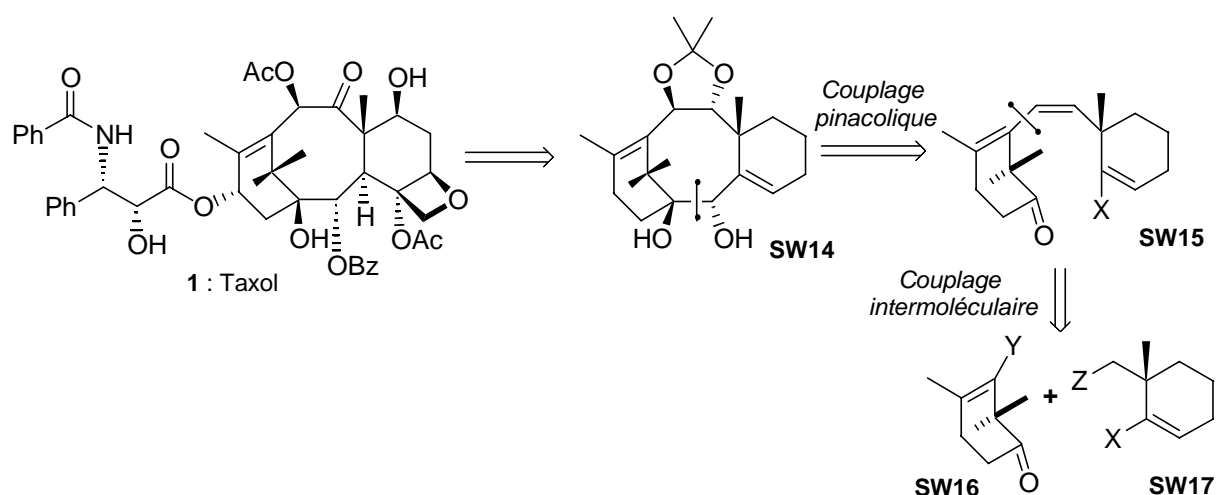


Schéma I-36 : Deuxième approche de Swindell et coll.

⁸⁶ Swindell, C. S.; Chander, M. C.; Heerdong, J. M.; Klimko, P. G.; Rahman, L. T.; Raman, J. V.; Venkataraman, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7005.

Swindell, C. S.; Fan, W.; Klimko, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4959.

Swindell, C. S.; Chander, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6001.

Swindell, C. S.; Chander, M. C.; Heerdong, J. M.; Klimko, P. G.; Rahman, L. T.; Raman, J. V.; Venkataraman, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1101.

Swindell, C. S.; Fan, W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1109.

⁸⁷ Swindell, C. S.; Fan, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2321.

ii. Synthèse convergente du squelette taxane

A partir de l'alcool **SW18**, un réarrangement de Claisen-Johnson fournit l'ester **SW19** (Schéma I-37). Celui-ci subit alors une oxydation de Davis, pour donner l'hydroxyester **SW20**. Après ajustement du degré d'oxydation du carbone C10, l'addition du composé lithié **SW22** donne le précurseur **SW23** possédant les deux cycles A et C. Le composé **SW22** est obtenu à partir du dioxolane iodé vinylique, par réaction tout d'abord avec l'éthanedithiol en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, puis échange halogène-métal *in situ* par le *t*-BuLi. Contrairement à ce qui était décrit à l'époque dans la littérature, cette addition sur l' α -hydroxyaldéhyde protégé **SW21** semble être dirigée par la chélation des deux participants et donne donc le produit d'addition Cram-chélate **SW23**, possédant les bons centres asymétriques C8, C9 et C10. Après oxydation en C2 pour obtenir l'aldéhyde et déprotection de la cétone en C1, un couplage pinacolique intramoléculaire activé par le diiodure de samarium permet d'obtenir le système tricyclique **SW14**, possédant toutes les fonctionnalités oxygénées du cycle B, ainsi que le méthyle en C8.

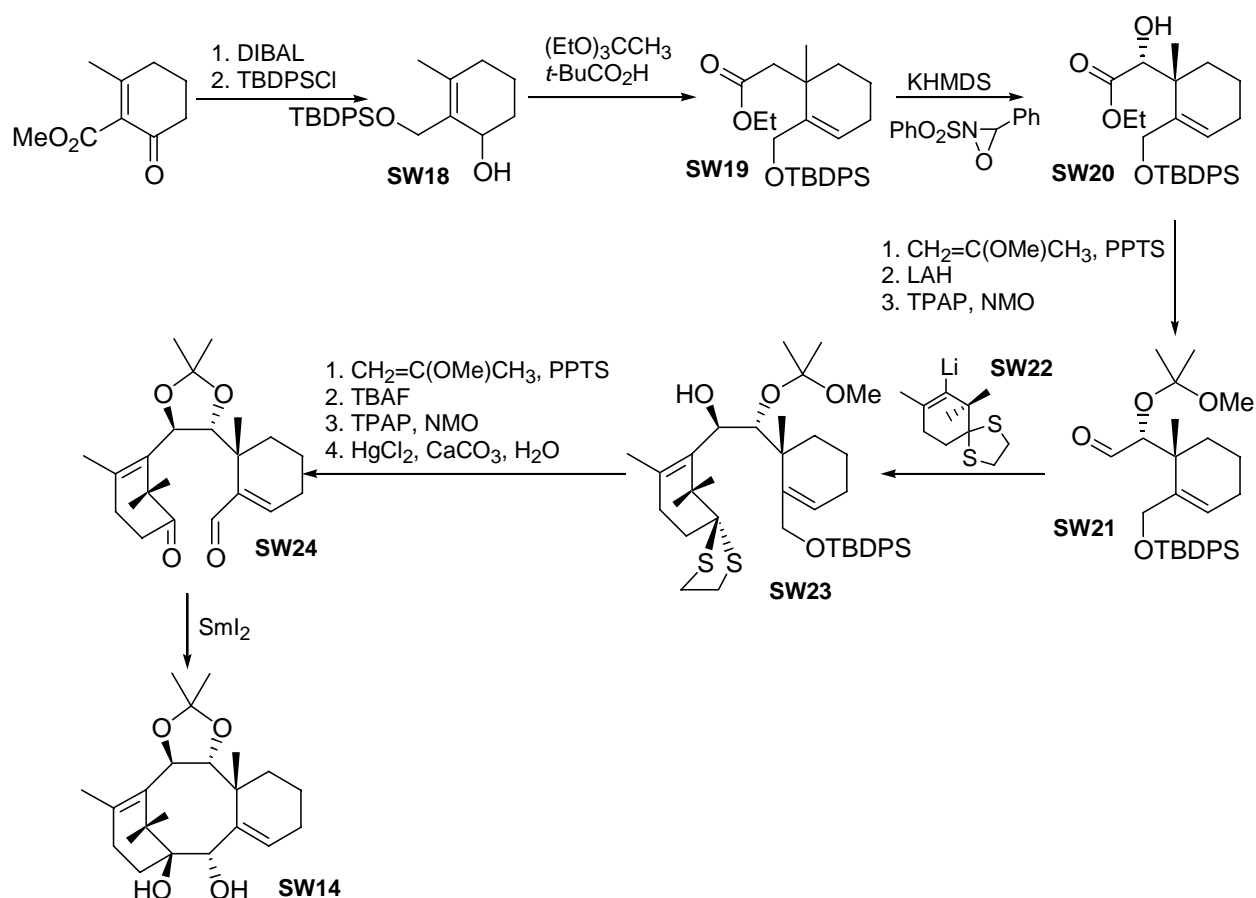


Schéma I-37 : Synthèse convergente : fermeture du cycle B par couplage pinacolique

Cette approche convergente permet donc un accès rapide au système tricyclique du squelette taxane, possédant de nombreuses fonctionnalités oxygénées. Les précurseurs sont d'accès facile et la mise en place des centres asymétriques est aisée.

CHAPITRE II - SYNTHÈSE DE CYCLOOCTÈNES CARBONES PAR MÉTATHÈSE

I. Généralités sur les cycles à huit chaînons⁸⁸

La synthèse de composés comportant un cycle à huit chaînons est depuis toujours un défi particulier à cause des tensions de cycle et des interactions transannulaires qui doivent être vaincues pour obtenir ce type de structure.

Les propriétés conformationnelles de ce squelette carboné ont été beaucoup étudiées par différentes méthodes.⁸⁹ Celles-ci ont permis de montrer qu'il existe trois types principaux de familles conformationnelles : bateau-chaise (BC), couronne (C) et bateau-bateau (BB). Les barrières d'énergie permettant l'interconversion entre les conformations principales représentées ci-dessous dépendent étroitement des substituants présents (Schéma II-1).

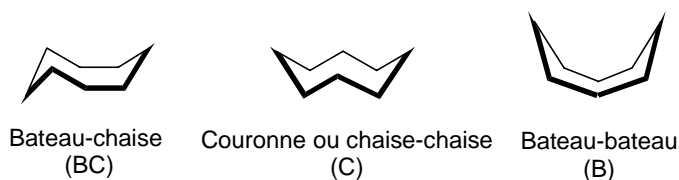


Schéma II-1 : Principales familles conformationnelles des cycles à huit chaînons

La conformation réputée la plus stable est la conformation bateau-chaise (BC), car elle permet de minimiser les interactions transannulaires et possède une tension de cycle parmi les plus faibles. La présence d'hétéroatomes ou de carbones sp^2 sur le cycle modifie de manière importante la tension du cycle en limitant les répulsions stériques, en particulier transannulaires. Dans ce type de systèmes, les hétéroatomes ou carbones sp^2 occupent préférentiellement les positions 'internes'.

De nombreux produits naturels, en particulier extraits de plantes ou d'organismes marins, possèdent une structure cyclique à huit chaînons. Certains de ces composés possèdent des activités biologiques intéressantes et ont fait l'objet d'études à but synthétique. Quelques exemples sont cités ci-dessous (Schéma II-2) :

⁸⁸ Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5757.

⁸⁹ Anet, F. A. L.; Anet, R. *Top. Curr. Chem.* **1974**, 45, 169.
Still, W. C.; Galynker, I. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3981.

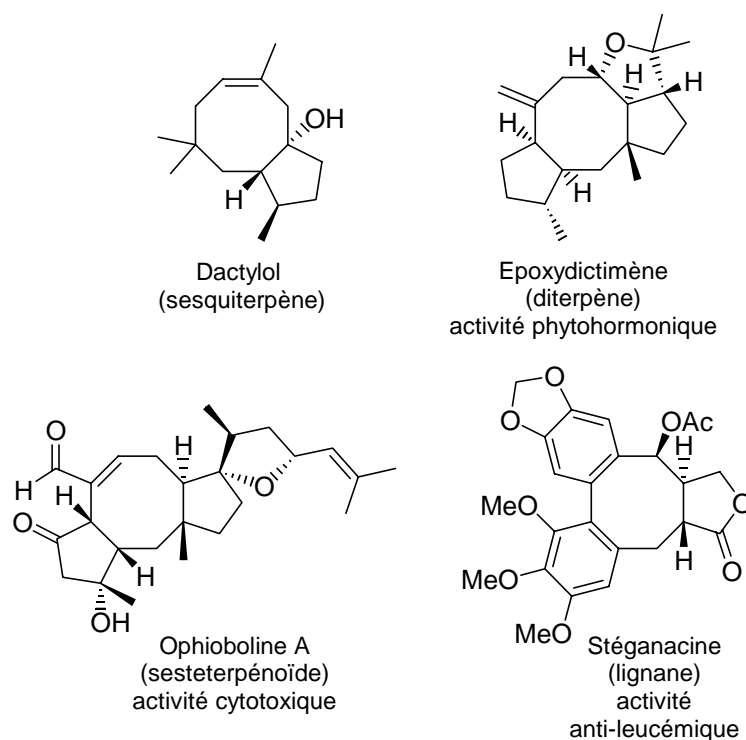


Schéma II-2 : Exemples de produits naturels comportant un cycle à huit chaînons

A cause de leurs propriétés uniques, des méthodes synthétiques ont été développées spécifiquement pour ces structures. Ces méthodes sont les suivantes :

- Formation de liaison C-C intramoléculaire ou intermoléculaire (Schéma II-3) : cela inclut les cyclisations électrophiles, réactions d'aldolisation, addition sur des groupements carbonyles, additions conjuguées, couplages de groupements carbonyles, cyclisations radicalaires, cycloadditions [2+2], réactions de Diels-Alder. La formation de la liaison C-C est alors entropiquement et conformationnellement favorisée.

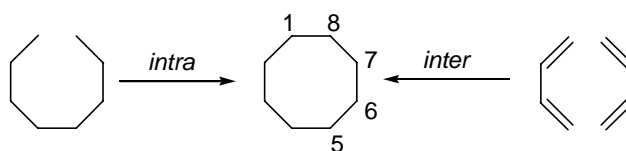


Schéma II-3 : Formation de liaisons C-C intramoléculaire ou intermoléculaire

- Fragmentation (Schéma II-4) : C'est une méthode très efficace pour la synthèse de cyclooctanes. Il existe trois méthodes différentes : rupture de la liaison C1-C7, C1-C6 ou C1-

C5. Les conditions de telles coupures sont en général clivage oxydant ou réducteur ou alors des variantes de la réaction de fragmentation de Wharton.⁹⁰

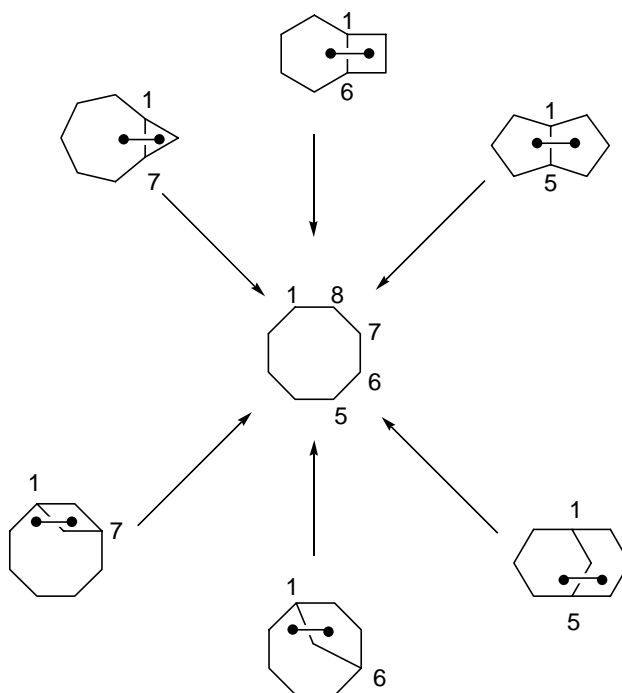
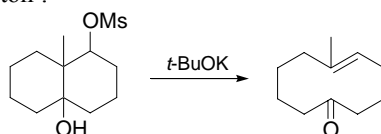


Schéma II-4 : Différentes méthodes de fragmentation pour l'obtention de cycles à huit chaînons

- Expansion de cycle (Schéma II-5) : Il s'agit en général de réarrangements sigmatropiques [1,3] ou [3,3], qui ont pour conséquence une augmentation de la taille du cycle de deux ou quatre atomes. Ces réactions se font dans des conditions thermiques ou grâce à une catalyse par un acide de Lewis.

⁹⁰ Exemple de fragmentation de Wharton :



Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4781.

Wharton, P. S.; Hiegel, G. A.; Coombs, R. V. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3217.

Wharton, P. S.; Hiegel, G. A. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3254.

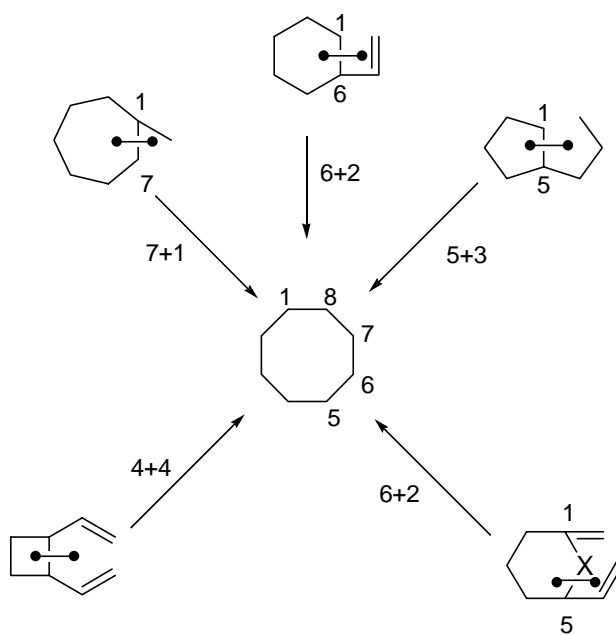


Schéma II-5 : Différentes méthodes d'expansion de cycles pour l'obtention de cycles à huit chaînons

II. Etude bibliographique vers la synthèse de cyclooctènes carbonés par métathèse⁹¹

1. Bref rappel concernant la réaction de métathèse cyclisante des oléfines⁹²

La réaction de métathèse cyclisante des oléfines permet de convertir des diènes non conjugués en structures cycliques en présence d'un complexe métallique carbénique (Schéma II-6).

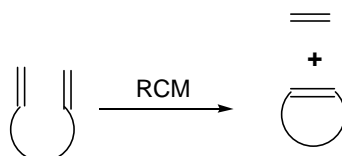


Schéma II-6 : Principe de la réaction de métathèse cyclisante

Le mécanisme de cette réaction a en premier lieu été décrit par Chauvin (Schéma II-7).⁹³

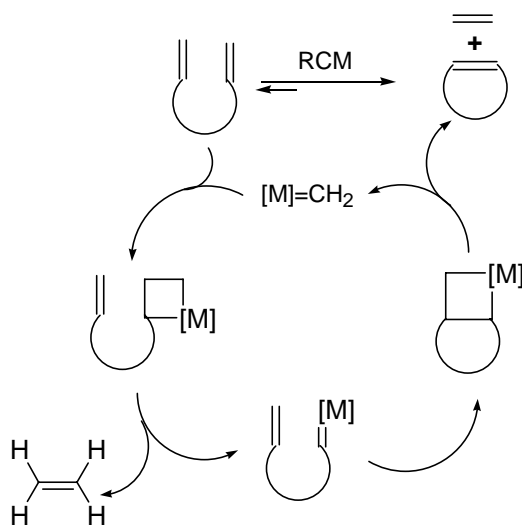


Schéma II-7 : Mécanisme proposé par Chauvin

⁹¹ Pour une revue sur la synthèse de cycles moyens par métathèse :
Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073.

⁹² Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.

Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.

Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18.

Fürstner, A. *Topics in Organometallic Chemistry : Alkene Metathesis in Organic Synthesis (Volume 1)*, Springer **2004**, 37.

⁹³ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.

Il comporte une séquence de cycloadditions / cycloréversions [2+2] mettant en jeu des alcènes, des carbènes métalliques ainsi que des intermédiaires de type métallacyclobutane. Chaque étape de ce mécanisme est réversible. L'équilibre est déplacé grâce à la production d'une molécule volatile, l'éthylène. La réaction est donc entropiquement favorisée.

Un certain nombre de catalyseurs a été développé depuis la découverte de ce mécanisme. Les premiers catalyseurs à base de molybdène ou de tungstène⁹⁴ sont désormais remplacés par les catalyseurs à base de ruthénium (Schéma II-8). Ceux-ci ont le grand avantage d'être pour la plupart recyclables.

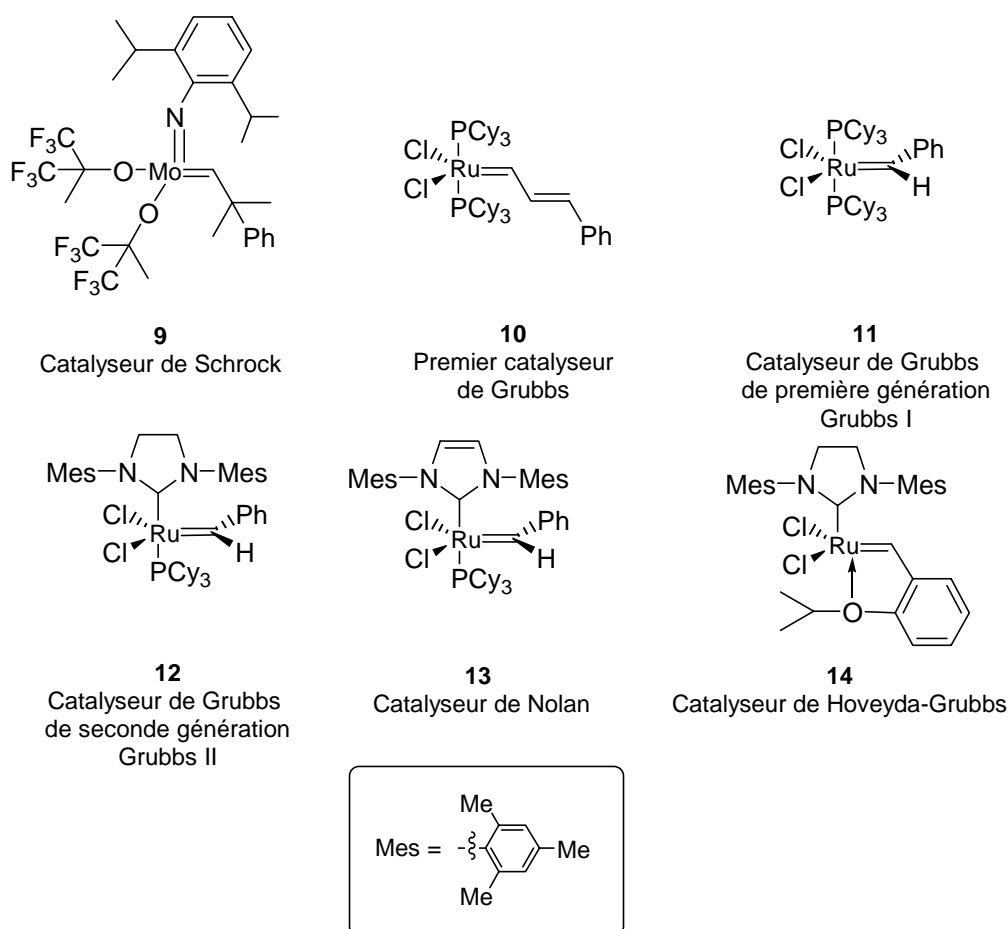


Schéma II-8 : Catalyseurs de métathèse de première et seconde génération

Ces catalyseurs comportent tous un atome de ruthénium à l'état d'oxydation (+II), neutre, à 16 électrons. Il est coordonné généralement à une ou deux phosphines riches en électrons (PCy₃). Même si le mécanisme décrit par Chauvin est accepté par la communauté scientifique, des études mécanistiques ont permis de révéler certains détails. En particulier, la

⁹⁴ Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592.

première étape du mécanisme consiste en la dissociation d'un ligand phosphine, ce qui permet la génération de l'espèce carbénique active à 14 électrons (Schéma II-9).⁹⁵

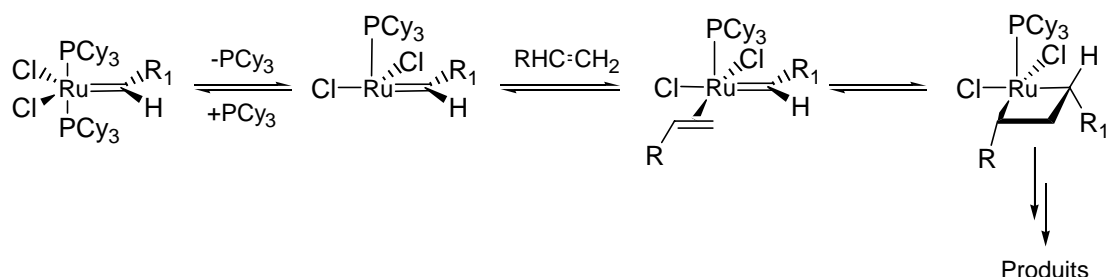


Schéma II-9 : Mécanisme pour les catalyseurs de type Grubbs

Malgré ces nombreuses études mécanistiques, les détails de la réaction de métathèse par les catalyseurs au ruthénium ne sont pas encore complètement élucidés.

2. Exemples de synthèses de cyclooctènes par RCM ⁹¹

Un certain nombre d'études méthodologiques ayant pour objet la préparation de cyclooctènes par RCM a été publiée depuis une dizaine d'années. Ces études ont parfois donné suite à des applications synthétiques. Nous avons choisi de classer ces résultats selon le type de méthode utilisé pour aider la cyclisation.

a. Cycles carbonés accolés

En 1995, le groupe de Grubbs étudie la cyclisation par métathèse de plusieurs diènes carbonés, précurseurs de cycles à huit chaînons.⁹⁶ C'est la première étude méthodologique réalisée sur ce sujet (Tableau II-1).

⁹⁵ Dias, E. L Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.

⁹⁶ Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.

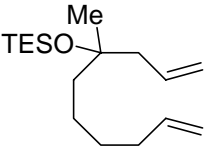
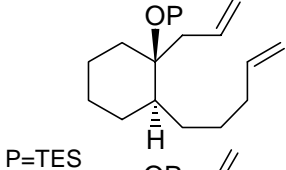
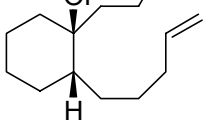
Sustrats	Résultats
	Produits de dimérisation
	5 mol% 10 , 4h, 25°C PhH, 0.010M 75%
	5 mol% 10 , 20h, 25°C PhH, 0.010M 33%

Tableau II-1 : Résultats de Grubbs et coll.

Grubbs et coll. démontrent ainsi tout d'abord qu'une contrainte conformationnelle est nécessaire afin de réaliser la cyclisation des précurseurs. De plus, ils mettent en évidence que les précurseurs possédant une jonction de cycle *cis* (entre un cycle à six et un cycle à huit chaînons) sont de mauvais substrats de métathèse : dans les mêmes conditions que les précurseurs possédant des jonctions de cycle *trans*, la conversion est beaucoup plus lente et les rendements mauvais (dans chaque cas, une grande quantité de produit de départ ainsi que des produits de dimérisation sont récupérés à la fin de la réaction). Des calculs de modélisation moléculaire ont permis d'évaluer la différence d'énergie libre de réaction entre les deux précurseurs de jonctions de cycle *cis* et *trans* de l'ordre de 2 kJ.mol⁻¹, soit 0.5 kcal.mol⁻¹.⁹⁷

D'autres systèmes entièrement carbonés ont été étudiés. Lors d'une première approche vers la synthèse de la lauréatine, le groupe de Taylor publie l'exemple suivant (le rendement de 53% n'est pas optimisé) (Schéma II-10) :⁹⁸

⁹⁷ Une autre étude méthodologique sera publiée peu après, mais la préparation des cyclooctènes y sera particulièrement infructueuse : Morehead, A. Jr.; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **1998**, 275.

⁹⁸ Edwards, S. D.; Lewis, T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4267.

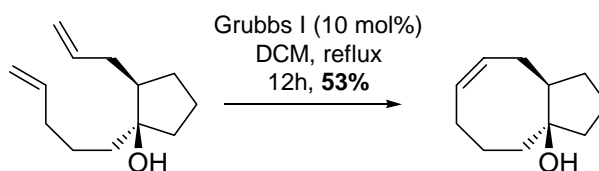


Schéma II-10 : Résultats de Taylor et coll.

Un autre essai remplaçant le dichlorométhane par l'éther a conduit à un rendement plus faible (43%) et une conversion plus lente (72h de réaction). L'étude se poursuit par la préparation de cycles à huit chaînons incorporant des atomes d'oxygène.

Un autre système a été étudié par le groupe de Granja.⁹⁹ Le premier essai ci-dessous consistait à former sélectivement le cyclooctène par métathèse, plutôt que le cycle à six chaînons (Schéma II-11). Mis en présence du catalyseur de Grubbs de première génération (Grubbs I), les précurseurs tricycliques ci-dessous n'ont pas réagi. Par contre, en présence de Grubbs II, les composés cyclohexéniques issus de la réaction ont été obtenus avec d'excellents rendements. La formation des cycles à six chaînons est donc plus facile que celles des cycles à huit chaînons, même si les oléfines engagées dans la formation des cyclohexènes sont plus encombrées, comme c'est le cas ici.

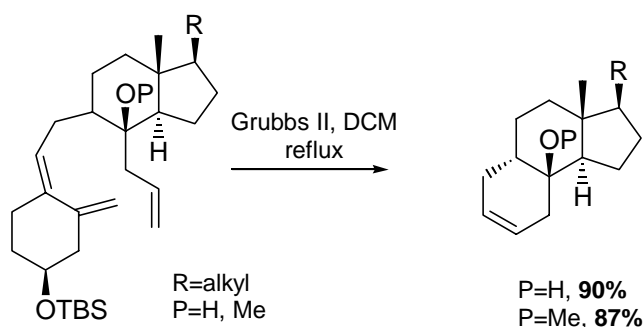


Schéma II-11 : Premiers résultats de Granja et coll.

Après modification de la stratégie, les précurseurs suivants ont été placés dans les conditions de métathèse (Schéma II-12).

⁹⁹ Codesido, E. M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1483.

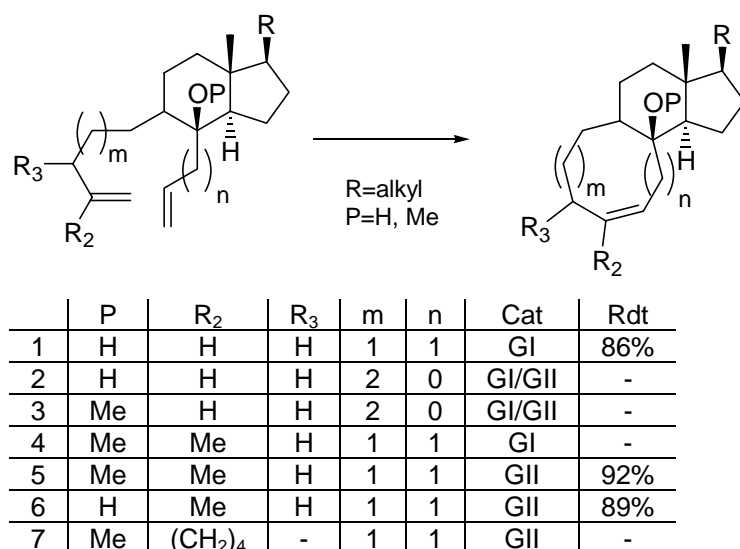


Schéma II-12 : Résultats de Granja et coll. Conditions de réaction : 15 mol% de catalyseur, au reflux du dichlorométhane. GI=Grubbs I, GII=Grubbs II.

Lorsque la cyclisation a lieu, les cyclooctènes désirés sont formés avec d'excellents rendements (86-92%). Pour cela, il semble tout d'abord que le système cyclique doit au moins se trouver en position allylique. En effet, lorsqu'il se trouve en position vinylique, il n'y a aucune réaction (*entrées 2 et 3*). Par ailleurs, lorsque l'une des oléfines est substituée, le catalyseur de Grubbs de première génération ne permet pas la cyclisation (*entrée 4*), alors que celui de deuxième génération donne un très bon rendement (*entrée 5*). Enfin, la présence d'un cycle à six chaînons à proximité d'une des oléfines semble empêcher la cyclisation (*entrée 7*). Cette contrainte supplémentaire doit avoir pour conséquence une conformation dans laquelle les deux oléfines sont trop éloignées pour cycliser.

Une nouvelle stratégie par réaction tandem RCM-métathèse éne-yne devrait permettre aux auteurs la construction du squelette carboné désiré.

Lors de la synthèse totale du dactylol publiée par Fürstner et coll.,¹⁰⁰ la fermeture du cycle à huit chaînons est permise par la présence d'un cycle à cinq chaînons et d'un groupement *gem*-diméthyle à proximité d'une des oléfines engagées dans la réaction (Schéma II-13). Ces éléments structuraux ont pour effet de rigidifier la conformation du substrat de métathèse, en diminuant le degré de liberté des chaînes portant les oléfines. La préparation du précurseur de métathèse **FU4** s'inspire du protocole expérimental développé par Noyori¹⁰¹ lors de sa synthèse des prostaglandines à partir de la cyclopenténone. Cette procédure donne

¹⁰⁰ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8746.

¹⁰¹ Suzuki, M.; Kawagashi, T.; Suzuki, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4057.

accès en deux étapes ‘one-pot’ à l’alcool **FU2**. Celui-ci subit une suite d’élimination/réduction pour donner la cétone **FU3**. Après addition de l’organocérien formé *in situ* à partir de l’organomagnésien du bromure de méthallyle, la protection de l’hydroxyle libre donne l’éther silylé **FU4**.

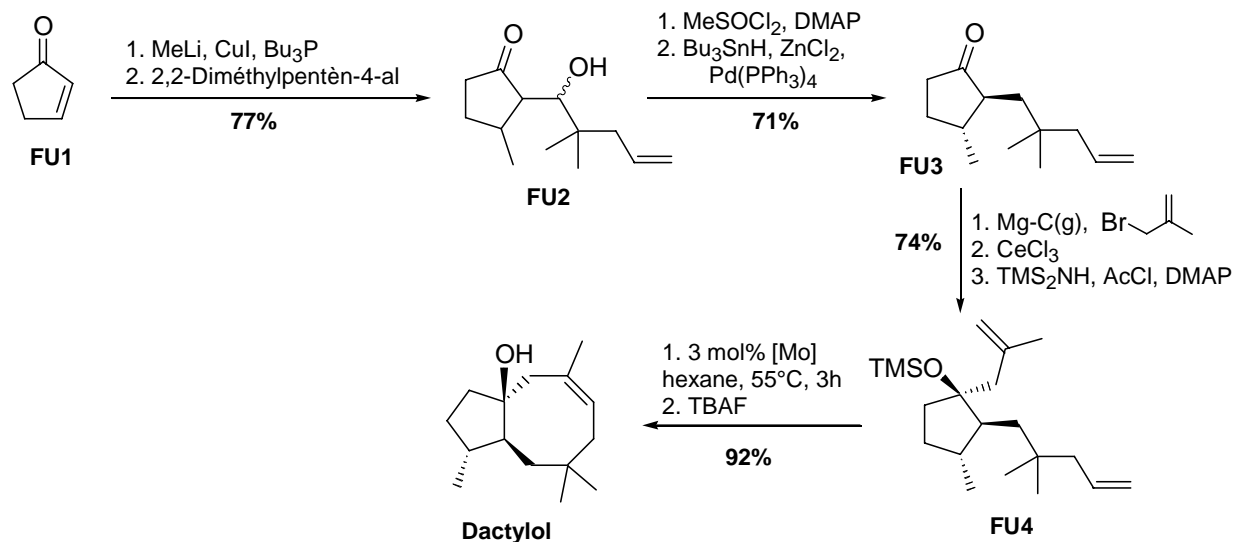


Schéma II-13 : Synthèse du dactylol par Fürstner et coll.

La réaction de métathèse a lieu en présence du catalyseur de Schrock (3 mol%), à une concentration de 0.03M dans l’hexane pour donner le cyclooctène désiré avec un excellent rendement. Celui-ci est déprotégé pour donner le dactylol. Il est intéressant de noter qu’il a été nécessaire de protéger le groupement hydroxyle par un groupement silylé, car la réaction n’avait pas lieu en présence de ce groupement hydroxyle libre.

La synthèse du dactylol est réalisée en 9 étapes avec un très bon rendement global.

La stratégie adoptée par Paquette lors de la synthèse de l’astériscanolide¹⁰² est similaire : à partir de la 2-bromo-4,4-diméthylpenténone, les premières étapes visent à mettre en place le squelette carboné du triène **PA4**, qui va subir la réaction de cyclisation par métathèse (Schéma II-14). L’introduction d’un groupement sulfoxide chiral permet la formation du système bicyclique de **PA2** avec la jonction de cycle *cis*. L’introduction successive des chaînes latérales comportant les oléfines terminales donne le triène **PA4**.

¹⁰² Paquette, L. A.; Tae, J.; Arrington, M. P.; Sadoun, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2742.

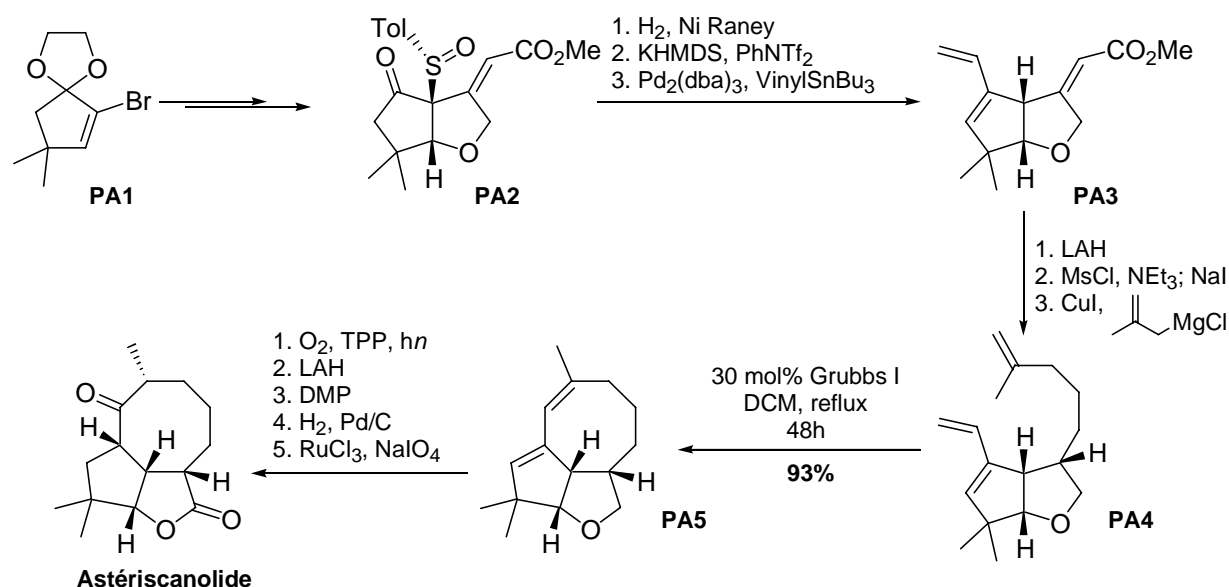


Schéma II-14 : Synthèse de l'astériscanolide par Paquette et coll.

La cyclisation par métathèse a lieu en présence de 30 mol% de catalyseur de Grubbs de première génération (3 x 10 mol%), au reflux du dichlorométhane pendant 48h. Le composé tricyclique PA5 est obtenu facilement avec un excellent rendement. Ce résultat est très intéressant, car l'utilisation du Grubbs I a suffi pour former le cyclooctène malgré la substitution de l'une des oléfines engagées dans la réaction, et la conjugaison de la seconde double liaison. La présence du noyau bicyclique ainsi que la flexibilité des chaînes latérales a sans doute permis ce très bon résultat.

Quelques étapes de fonctionnalisation permettent ensuite d'accéder à l'astériscanolide.

Ces résultats obtenus par Paquette et coll. sont à comparer avec ceux obtenus par le groupe de Krafft dans la synthèse du même produit naturel (Schéma II-15).¹⁰³ En effet, au cours de leur synthèse, ils préparent deux précurseurs de métathèse **KR1** et **KR2** quasi-similaires à celui préparé par Paquette **PA4**. Cependant, en présence des catalyseurs de Schrock ou Grubbs de première génération (jusqu'à 50 mol%), aucune cyclisation n'a eu lieu. Les auteurs supposent que la double liaison monosubstituée, qui est le point de départ préférentiel pour la cyclisation, ne peut se coordonner sur le métal à cause d'une gêne stérique. Cette gêne serait due à la substitution de l'oléfine, ainsi qu'à l'orientation de la

¹⁰³ Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7443.

chaîne vers la face concave de la molécule, ce qui entraîne un trop grand éloignement des deux oléfines.

Pour remédier à ce problème, les précurseurs **KR3** et **KR5** ont été préparés. Ceux-ci ne possèdent que des doubles liaisons monosubstituées. En présence de 50 mol% de catalyseur de Grubbs de première génération, ils cyclisent tous les deux pour donner les cyclooctènes **KR4** et **KR6** correspondants.

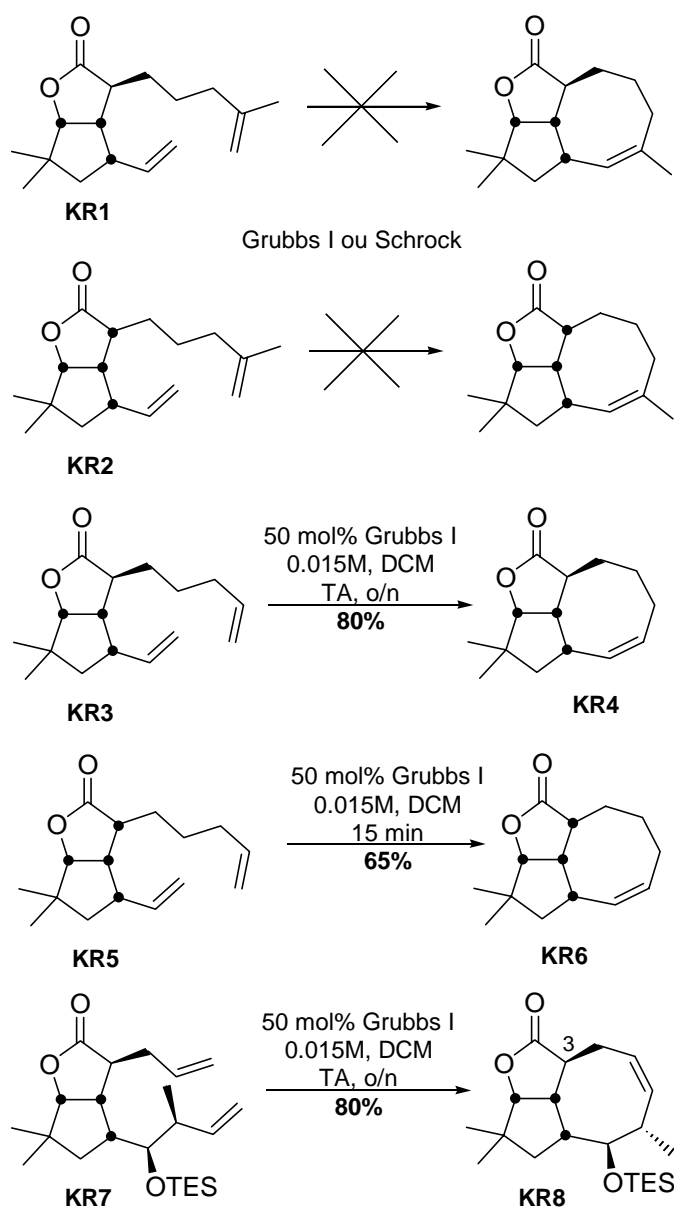


Schéma II-15 : Résultats de Kraft et coll.

Afin d'optimiser ces résultats en vue de la synthèse de l'astériscanolide, le précurseur **KR7** a été préparé, en supposant que si les deux chaînes latérales étaient de longueur similaire, la cyclisation serait facilitée. En effet, dans ce cas, les deux chaînes seraient trop éloignées du noyau cyclique de la molécule pour être gênées par la face concave de la lactone

bicyclique. Le composé **KR7** a donc été mis en présence de 50 mol% de catalyseur de Grubbs de première génération, et le cyclooctène correspondant **KR8** a pu être obtenu avec un très bon rendement. Il suffit ensuite d'épimériser le centre en C3 puis d'effectuer quelques aménagements fonctionnels pour obtenir l'astériscanolide.

b. Cycles oxygénés accolés

D'autres systèmes cycliques sont utilisés pour rajouter des contraintes conformationnelles afin d'aider à la cyclisation. Il s'agit le plus souvent de cycles incorporant des atomes d'oxygène.

Un premier exemple est publié par le groupe de Paquette (Schéma II-16).¹⁰⁴ Il s'agit d'accoler des α -méthylène- γ -lactones. Ce groupe particulier se retrouve en effet dans la structure de nombreux produits naturels, et l'introduction d'un méthylène *exo* sur une lactone n'est pas aisée. Une stratégie générale de systèmes bicycliques possédant ce motif est donc étudiée.

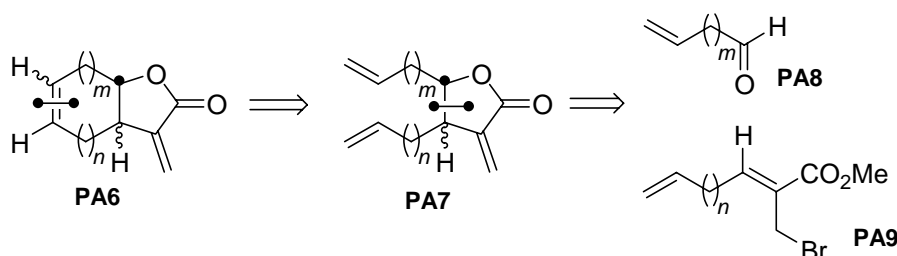


Schéma II-16 : Stratégie adoptée par Paquette et coll.

Cette stratégie est particulièrement convergente, d'autant plus que le précurseur **PA9** peut être préparé à partir de l'aldéhyde **PA8** par un couplage de type Baylis-Hillman¹⁰⁵ avec l'acrylate de méthyle puis bromation. **PA7** peut être obtenu par un couplage à l'indium entre **PA8** et **PA9**, puis un traitement acide fournit la lactone, qui peut cycliser dans les conditions de métathèse pour donner **PA6**.

¹⁰⁴ Paquette, L. A.; Mendez-Andino, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4301.

¹⁰⁵ Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001.

Les étapes de métathèse sont réalisées à une concentration de 6mM dans le dichlorométhane au reflux, en présence de 30 mol% de Grubbs I, pendant 24h (Schéma II-17).

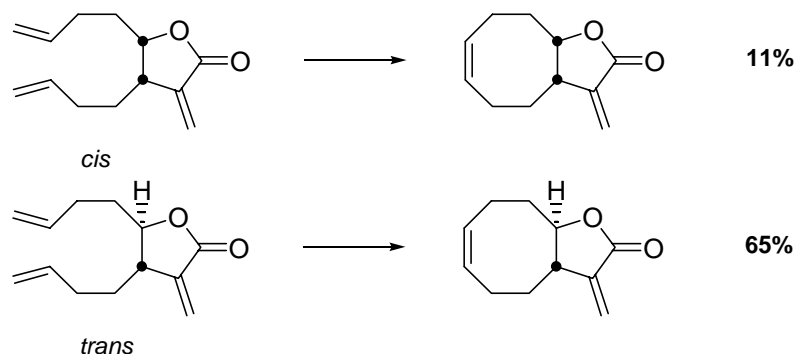


Schéma II-17 : Résultats de Paquette et coll.

De nouveau, il semble que la jonction de cycle *cis* ne soit pas favorable à la cyclisation, alors que la jonction de cycle *trans* donne de bons résultats.

Un autre exemple utilise une cyclopentanone intermédiaire qui sera ensuite fragmentée après la réaction de métathèse. Il s'agit d'une publication du groupe de Rodriguez (Schéma II-18).¹⁰⁶

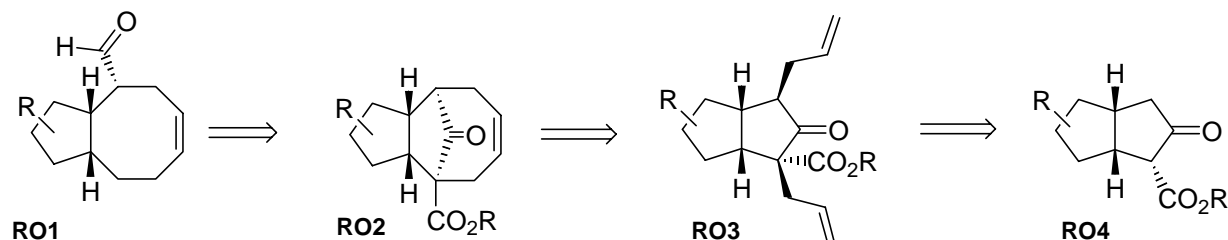


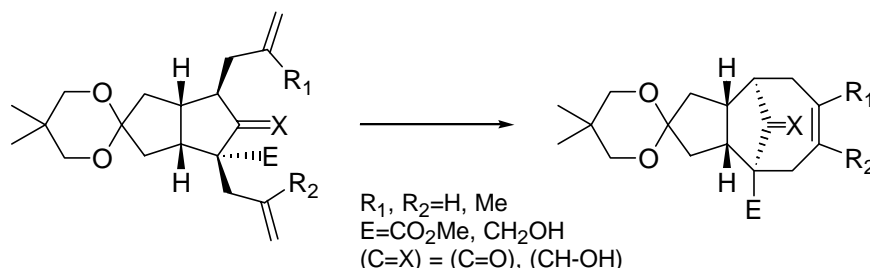
Schéma II-18 : Stratégie adoptée par Rodriguez et coll.

A partir du β -cétoester RO4, une double alkylation en α de la cétone donne le précurseur de métathèse RO3. Après cyclisation par métathèse, le composé RO2 est obtenu, possédant une fonctionnalité cétone pontée sur le cycle à huit chaînons. Une fragmentation de type rétro-Dieckmann devrait donner accès au composé souhaité RO1.

Après avoir modifié plusieurs paramètres réactionnels, il semble que le catalyseur de Grubbs de seconde génération soit nécessaire pour réaliser la cyclisation demandée. Le

¹⁰⁶ Michaut, A.; Miranda-Garcia, S.; Menendez, J. C.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3075.

catalyseur de Grubbs de première génération est peu actif : 18% de rendement dans le toluène en présence de 20 mol% de catalyseur. Les résultats suivants ont été obtenus au reflux du dichlorométhane, à une concentration de 6 mM, en présence de 2 mol% de Grubbs II (Schéma II-19).

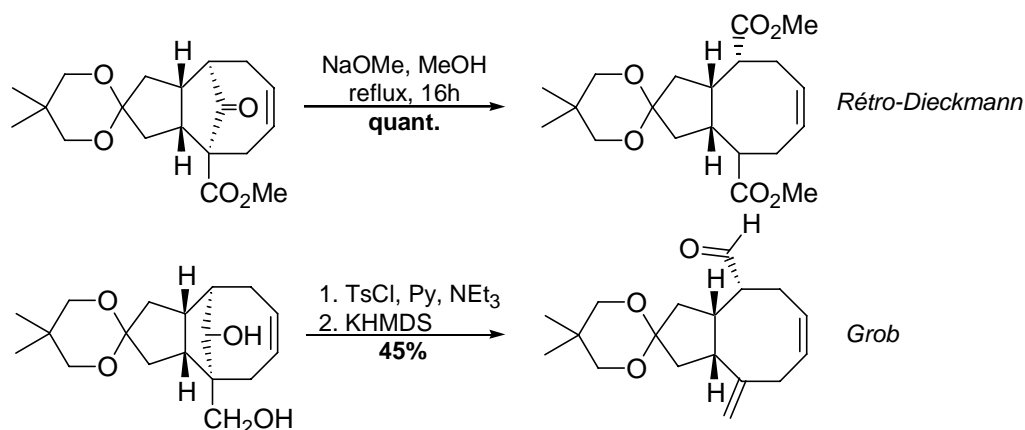


	R_1	R_2	E	C=X	t	Rdt
1	H	H	CO ₂ Me	C=O	3h	84%
2	Me	H	CO ₂ Me	C=O	16h	70%
3	H	Me	CO ₂ Me	C=O	14h	68%
4	H	Me	CO ₂ Me	CH-OH	3h	98%
5	H	H	CH ₂ OH	CH-OH	2h	92%

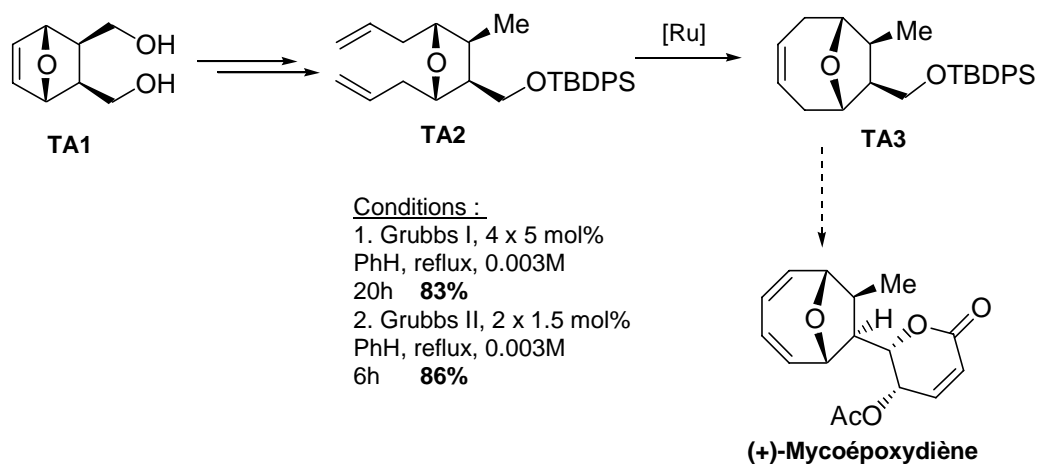
Schéma II-19 : Résultats de Rodriguez et coll.

Les cyclo-octènes sont obtenus avec d'excellents rendements. Il faut souligner de nouveau le fait qu'une substitution sur l'une des oléfines ralentit la réaction (*entrées 2 et 3*). Par ailleurs, lorsque la fonction cétone est réduite, le rendement augmente encore et la réaction nécessite une plus petite quantité de catalyseur (1 mol%, *entrée 4*). C'est aussi le cas lorsque la fonction ester est réduite (*entrée 5*).

Enfin, deux essais de fragmentation de la cyclopentanone ont donné avec succès les systèmes bicycliques désirés (Schéma II-20). Une fragmentation de type rétro-Dieckmann donne le diester désiré sous forme d'un mélange 1/1 de deux diastéréoisomères, avec un rendement quantitatif. Par ailleurs, une fragmentation de Grob sur le composé doublement réduit donne l'aldéhyde correspondant avec un rendement moyen, une partie du produit de départ a été récupérée à la fin de la réaction.



Une approche similaire a été développée par le groupe de Tadano lors de la synthèse du (+)-mycoépoxydiène (Schéma II-21).¹⁰⁷ Le précurseur **TA2** est préparé en plusieurs étapes à partir du diol *méso* **TA1**.



Le précurseur **TA2** est placé dans les conditions de cyclisation par métathèse, en présence de catalyseur de Grubbs de première génération, ce qui permet l'obtention du cyclooctène désiré **TA3** avec un très bon rendement (Schéma II-22). L'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération dans des conditions similaires permet de diminuer la quantité de catalyseur à 3 mol%, ainsi que la durée de la réaction.

¹⁰⁷ Takao, K.; Watanabe, G.; Yasui, H.; Tadano, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2941.

Takao, K.; Yasui, H.; Sasaki, D.; Kawasaki, S.; Watanabe, G.; Tadano, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8789.

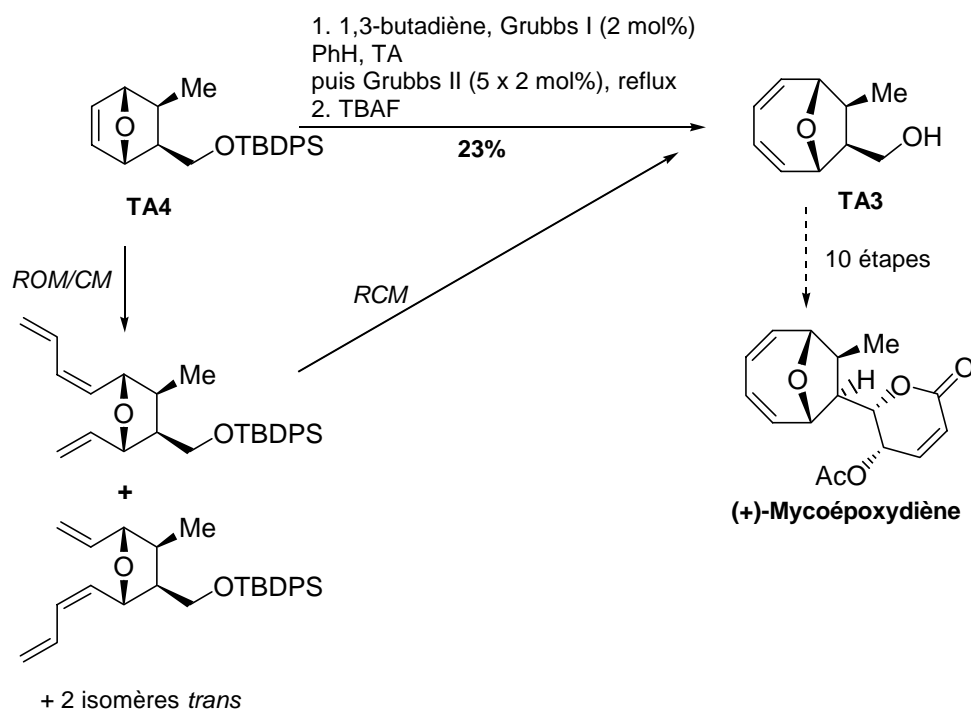


Schéma II-22 : Stratégie par cascade de réactions d'après Tadano et coll.

Le composé **TA3** peut également être préparé en une étape à partir du précurseur **TA4** selon une cascade de réactions ROM/CM/RCM avec un rendement toutefois faible. Il possède une partie du squelette carboné et oxygéné du mycoépoxydiène, et pourra être transformé en quelques étapes en ce produit naturel issu d'un champignon marin.

Il existe de nombreux exemples comportant des diols-1,2 protégés sous forme d'acétone. Un premier cas est publié par le groupe de McNulty (Schéma II-23) :¹⁰⁸

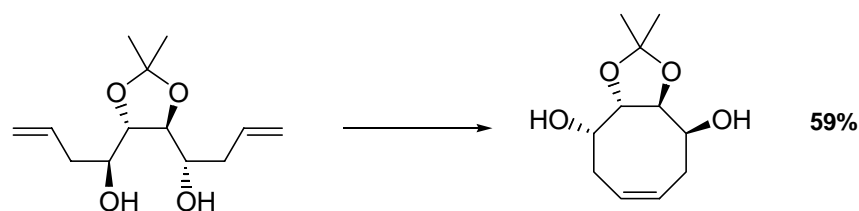


Schéma II-23 : Résultats de McNulty et coll.

La réaction est effectuée en présence de Grubbs I, dans le toluène à 80°C. Le cyclooctène désiré est obtenu avec un bon rendement. Il est intéressant de remarquer qu'il n'a pas été nécessaire de protéger les fonctions hydroxyles allyliques.¹⁰⁹

¹⁰⁸ McNulty, J.; Grunner, V.; Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5609.

Un exemple quasi-identique a été repris puis généralisé par le groupe de Le Merrer (Schéma II-24).¹¹⁰

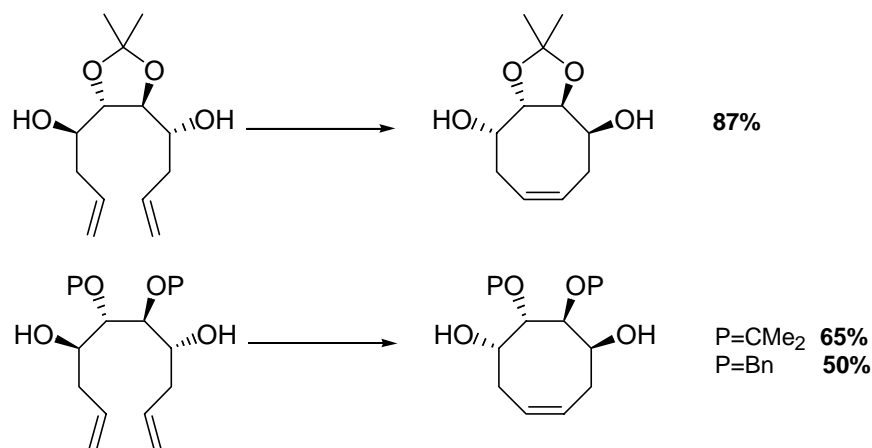


Schéma II-24 : Résultats de Le Merrer et coll.

Les réactions de métathèse ont lieu en présence de Grubbs I (jusqu'à 13 mol%), dans le dichlorométhane à température ambiante, à la concentration de 5 mM, pendant 96h. Il semble tout d'abord que la basse température des réactions permette d'obtenir de meilleurs rendements (à comparer avec l'exemple précédent). Cela est dû à la meilleure stabilité du catalyseur Grubbs I à température ambiante qu'à 80°C.¹¹¹ Par ailleurs, si la présence d'un groupement protecteur cyclique n'est pas nécessaire à la cyclisation, de bien meilleurs rendements sont obtenus dans ce cas. Cependant, il est intéressant de remarquer que la formation du cyclooctène dans ce cas ne nécessite pas particulièrement de rigidité conformationnelle supplémentaire. Les deux groupements protecteurs utilisés donnent sensiblement le même rendement.

¹⁰⁹ Au sujet de la tolérance de certaines fonctionnalités par la réaction de métathèse : Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

Au sujet de l'effet des groupements hydroxyles dans la réaction de métathèse :

Hoyes, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123.

Maishal, T. K.; Sinha-Mahapatra, D. K.; Paranjape, K.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2263.

Caggiano, L.; Castoldi, D.; Beumer, R.; Bayon, P.; Telser, J.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7913.

¹¹⁰ Gravier-Pelletier, C.; Andriuzzi, O.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 245.

¹¹¹ Le temps de demi-vie du Grubbs I au reflux du dichlorométhane est d'environ 4h.

c. Structures linéaires oxygénées

Hanna et Boyer ont ensuite publié une étude systématique des groupes protecteurs portés par ce type de tétraol.¹¹² Les précurseurs de métathèse sont obtenus en trois étapes à partir de dérivés de glucose (Schéma II-25) :

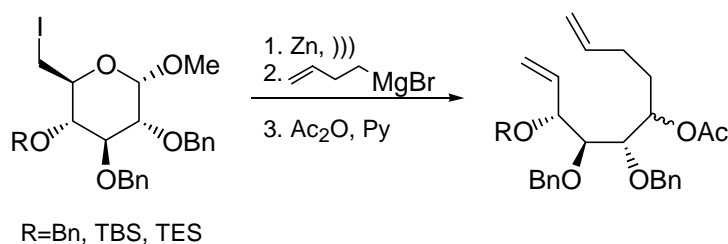


Schéma II-25 : Préparation des précurseurs de métathèse par Hanna et Boyer

Les précurseurs ainsi préparés ont été placés dans les conditions de métathèse suivantes : en solution dans le benzène ou le dichlorométhane, à une concentration de 6mM, au reflux du solvant.

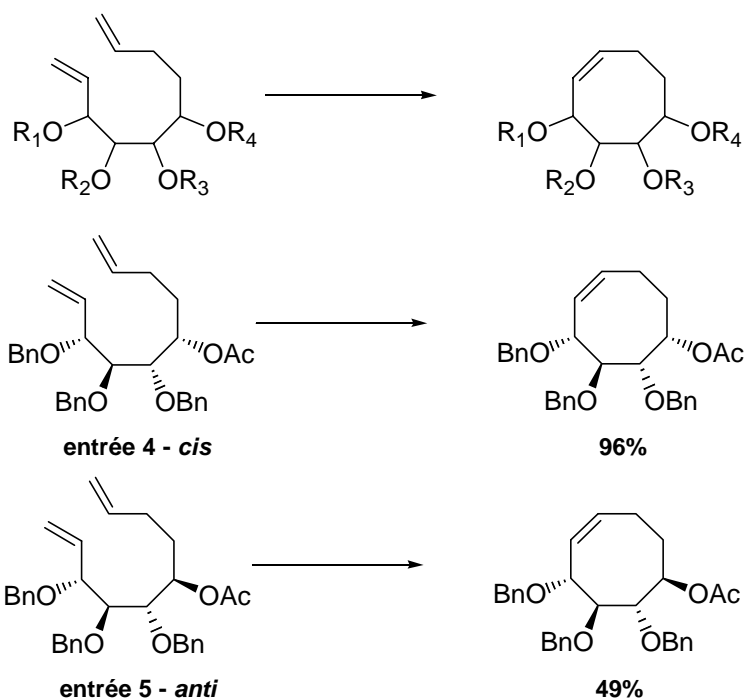
Les principaux résultats sont les suivants (Schéma II-26) :

- Les diènes portant un ou deux groupes protecteurs cycliques (acétonide, carbonate, *entrées 1 à 3*) donnent le cyclooctène désiré avec d'excellents rendements (93-96%). Ceci confirme que la présence d'une contrainte conformationnelle comme un groupement protecteur cyclique favorise la fermeture de cycles à huit chaînons par métathèse.
- Les diènes comportant une fonction carbonyle comme une cétone semblent moins réactifs (*entrées 10 à 14*) en particulier en présence de Grubbs I. Il semble que le groupement C=O se coordonne au ruthénium du catalyseur, le désactivant en partie. Cependant l'utilisation du Grubbs II plus actif permet d'obtenir de bien meilleurs rendements avec des conversions plus rapides (*comparaison des entrées 10 et 11*).
- L'influence de la stéréochimie relative des groupements est également importante. Le catalyseur de Grubbs première génération permet en effet la cyclisation de l'acétate *cis* avec 96% de rendement (*entrée 4*). Il n'en est pas de même pour l'isomère *trans*, qui est

¹¹² Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4094.

obtenu beaucoup plus lentement avec un rendement de 40-49%, en présence du même catalyseur (*entrées 5 et 6*). Toutefois, en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération, le cyclooctène *trans* est obtenu avec 95% de rendement (*entrée 7*).

Il semble donc qu'en l'absence de groupements protecteurs cycliques, l'utilisation du catalyseur de Grubbs de seconde génération permette de réaliser les cyclisations désirées avec de bien meilleurs rendements.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Cat	Temps	Solv	Rdt
1	C(Me) ₂	-	Ac	Ac	GI (7%)	2h	DCM	93%
2	C(Me) ₂	-	TBS	Ac	GI (5%)	2h	DCM	94%
3	C(Me) ₂	-	C=O	-	GI (5%)	2h	DCM	96%
4 (<i>cis</i>)	Bn	Bn	Bn	Ac	GI (10%)	3h	DCM	96%
5 (<i>anti</i>)	Bn	Bn	Bn	Ac	GI (10%)	18h	DCM	49%
6 (<i>anti</i>)	Bn	Bn	Bn	Ac	GI (10%)	18h	PhH	40%
7 (<i>anti</i>)	Bn	Bn	Bn	Ac	GII (10%)	5.5h	PhH	95%
8	TBS	Bn	Bn	Ac	GII (6%)	2.5h	PhH	95%
9	TES	Bn	Bn	Ac	GII (6%)	2.5h	PhH	94%
10	C(Me) ₂	-	TBS	(Cétone)	GI (13%)	21h	DCM	68%
11	C(Me) ₂	-	TBS	(Cétone)	GII (10%)	1.5h	DCM	86%
12	Bn	Bn	Bn	(Cétone)	GII (10%)	22h	DCM	66%
13	TBS	Bn	Bn	(Cétone)	GII (10%)	22h	DCM	67%
14	TES	Bn	Bn	(Cétone)	GII (10%)	22h	DCM	68%

Schéma II-26 : Résultats de Hanna et Boyer

Un dernier cas intéressant de cyclisation en présence d'un diol-1,2 a été publié par Braddock (Schéma II-27).¹¹³ Le diol est tout d'abord protégé sous forme d'un acétonide, et le cyclooctène est obtenu par métathèse avec un rendement de 89%, en présence de Grubbs I. Un résultat similaire est obtenu en présence de Grubbs II. La cyclisation du diol non-protégé a également été tentée. En présence de Grubbs I comme de Grubbs II, le cyclooctène désiré est obtenu avec un faible rendement (19%), alors que le produit majoritaire est le cycloheptène correspondant à la perte d'un méthylène lors de la réaction,¹¹⁴ obtenu avec un rendement de 33%.

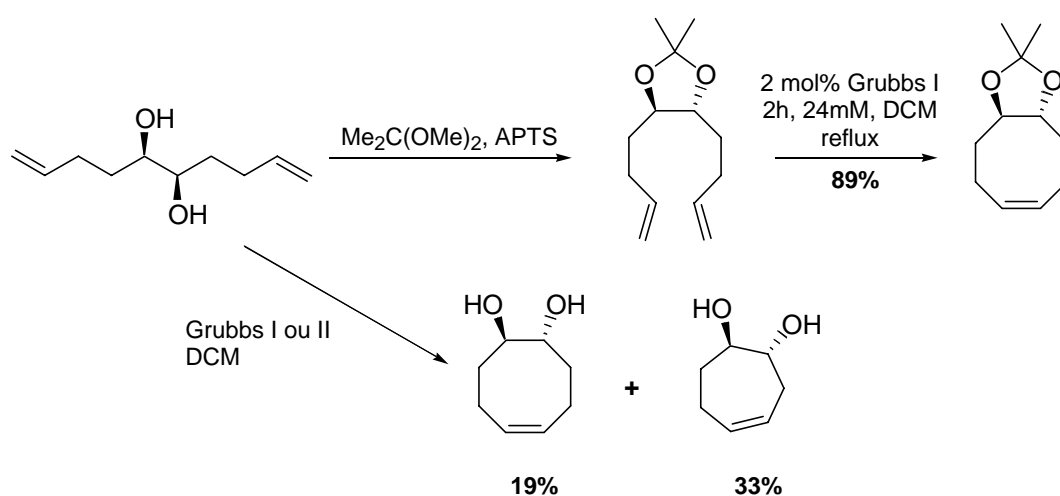


Schéma II-27 : Résultats de Braddock et coll.

Une étude réalisée par Sibi et coll. s'intéresse plus particulièrement aux différentes substitutions des doubles liaisons engagées dans la réaction de métathèse (Schéma II-28).¹¹⁵

Les métathèses sont réalisées en présence de 10 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération, dans le dichlorométhane au reflux, à une concentration de 1mM, pendant 18h. D'après les résultats obtenus, il semble que les substrats possédant des substituants assez éloignés des centres réactionnels donnent de bons rendements lors de la cyclisation (*entrées* 2, 5, 6). Par contre, en présence de substituants en position allylique, les rendements sont

¹¹³ Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; White, A. J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3123.

¹¹⁴ Pour d'autres cas similaires :

Joe, D.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8635.

Ahmed, M.; Barrett, A. G. M.; Beall, J. C.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Procopiou, P. A.; Salter, M. M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3219.

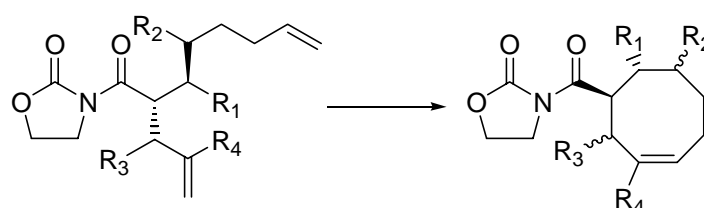
Clark, J. S.; Kettle, J. G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8231.

Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2204.

¹¹⁵ Sibi, M. P.; Aasmul, M.; Hasegawa, H.; Subramanian, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2883.

beaucoup plus faibles : 19-33% (*entrées 3 et 7*). Enfin les substrats possédant des substituants en position 1 par rapport aux doubles liaisons ne cyclisent pas pour donner les cyclooctènes correspondants, mais dimérisent avec des rendements de l'ordre de 60% (*entrées 4 et 8*).

Pour résoudre ce problème, d'autres catalyseurs ont été utilisés pour la cyclisation (Schrock, Hoveyda) mais seul le dimère a été formé dans certains cas.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rdt
1	H	H	H	H	43%
2	H	Me	H	H	88%
3	H	H	Me	H	33%
4	H	H	H	Me	60% dimère
5	CO ₂ tBu	H	H	H	70%
6	CO ₂ tBu	Me	H	H	70%
7	CO ₂ tBu	H	Me	H	19%
8	CO ₂ tBu	H	H	Me	63% dimère

Schéma II-28 : Résultats de Sibi et coll.

Les réactions ont été également testées à température ambiante, ce qui donne des temps de réactions de l'ordre de quelques jours (7-10 jours) et des rendements légèrement meilleurs (de 6 à 15%). De même, les rendements de certaines cyclisations ont pu être améliorés grâce à l'utilisation de charbon activé pendant le work-up des réactions¹¹⁶ et à une plus grande dilution du milieu réactionnel (augmentation de l'ordre de 45%).

d. Autres exemples

L'introduction de plusieurs centres chiraux sur des cyclooctènes a été réalisée avec succès par le groupe de Paley (Schéma II-29).¹¹⁷ Ils utilisent pour cela une méthodologie mise au point dans leur groupe, utilisant un sulfoxide chiral pour induire une chiralité planaire.¹¹⁸ A partir de ce sulfoxide, ils préparent de manière très diastéréosélective un complexe 1-sulfinyl-(1Z,3E)-dienyl fer(0) tricarbonyle. En présence de ce complexe π -allyl,

¹¹⁶ Cho, J. H.; Kim, B. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 531.

¹¹⁷ Paley, R. S.; Estroff, L. A.; Gauguier, J.-M.; Hunt, D. K.; Newlin, R. C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 365.

¹¹⁸ Paley, R. S.; Estroff, L. A.; McCulley, D. J.; Martínez-Cruz, L. A.; Sanchez, A. J.; Cano, F. H. *Organometallics* **1998**, 17, 1841.

deux oléfines terminales réagiront pour former un cyclooctène, qui possédera deux centres asymétriques dont l'installation est entièrement contrôlée grâce à la présence du sulfoxide chiral et du complexe de fer.

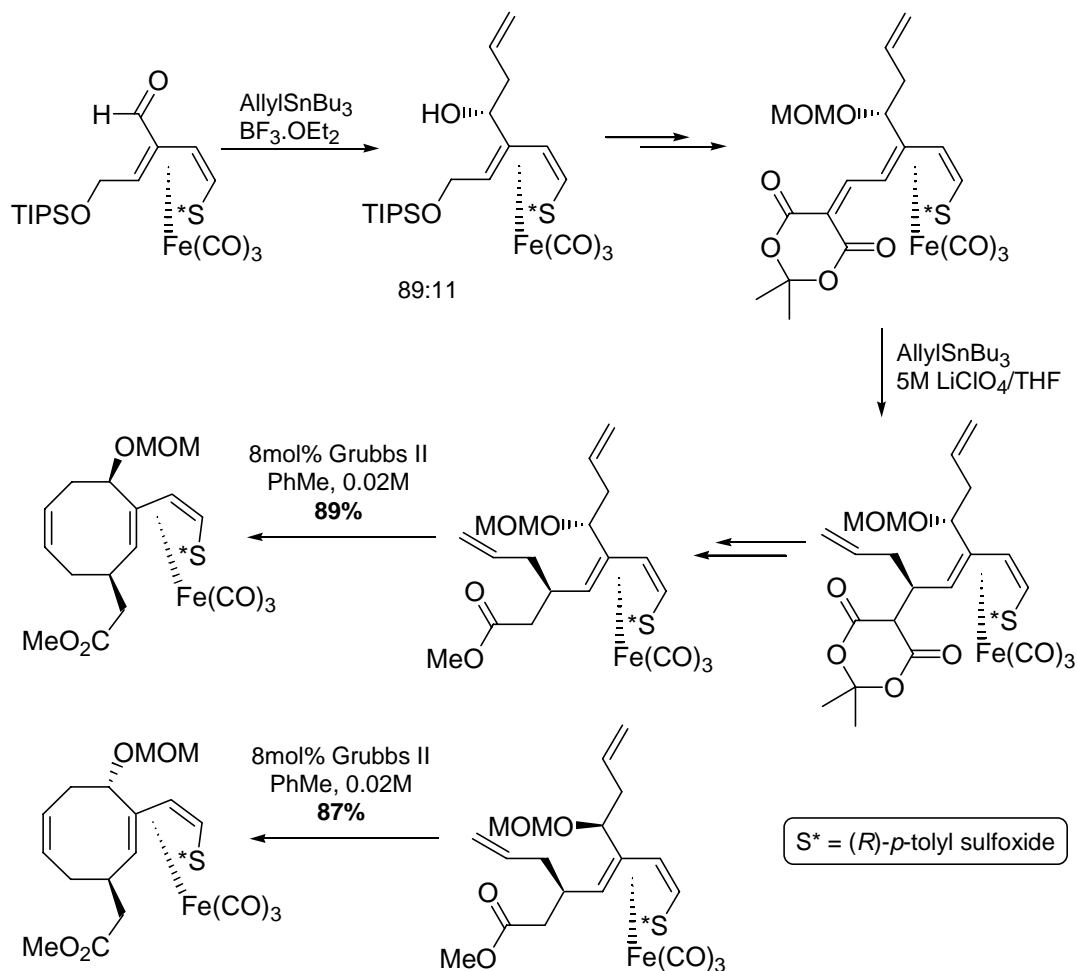


Schéma II-29 : Résultats de Paley et coll.

L'aldéhyde de départ est converti en alcool homoallylique, qui peut être obtenu diastéréomériquement pur après purification par chromatographie. L'isomère majoritaire correspond à l'approche du nucléophile par la face β la moins encombrée du plan du complexe de fer. Le deuxième centre asymétrique est introduit par l'addition de l'allyl tributyl étain pour donner un seul diastéroisomère avec un rendement quasi-quantitatif selon le même principe. Après les aménagements fonctionnels nécessaires, le précurseur de métathèse est mis en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération, et le cyclooctène correspondant est obtenu avec un excellent rendement. L'autre diastéroisomère donne des résultats tout à fait similaires.

Le complexe de fer peut ensuite être retiré par un traitement au FeCl_3 , et le sulfoxide réduite en présence de SmI_2 , pour donner l'alcène terminal (Schéma II-30).

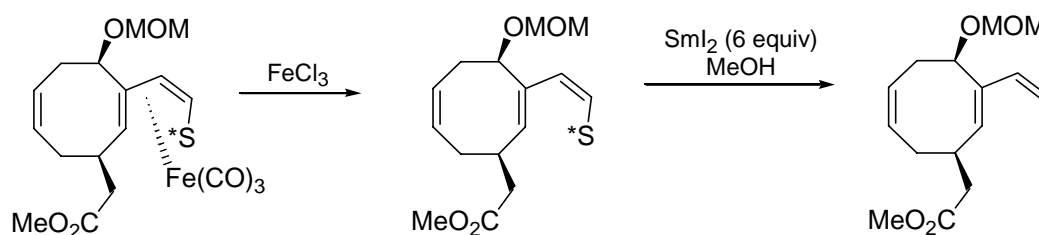
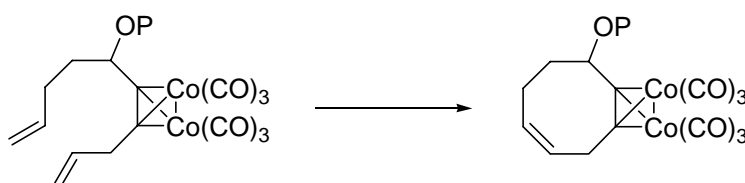


Schéma II-30 : Réduction du vinyl sulfoxide par Paley et coll.

L'ensemble de cette méthodologie permet un accès rapide à des cyclooctènes fonctionnalisés et porteurs de deux centres asymétriques parfaitement contrôlés. De nombreuses applications synthétiques sont possibles.

Il est également possible de former des cyclooctènes comportant d'autres types de complexation par des métaux de transition, comme par exemple en présence d'une triple liaison complexée par du cobalt. Une étude a été réalisée par le groupe de Young (Schéma II-31).¹¹⁹



	OP	Conditions	Rdt
1	OH	30mol% GI	29%
2	OAc	25mol% GI	55%
3	OTBS	15mol% GI	87%
4	Cétone	44mol% GI	58%

Schéma II-31 : Résultats de Young et coll.

Les cyclisations ont été réalisées dans le dichlorométhane à température ambiante. Le meilleur rendement est obtenu avec un groupement protecteur silylé, ce qui empêche toute complexation de l'oxygène avec le catalyseur, comme cela peut être possible dans les autres

¹¹⁹ Young, D. G. J.; Burlison, J. A.; Peters, U. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3494.

cas, en particulier avec la cétone ou l'hydroxyle libre. Il semble toutefois que la présence de la triple liaison protégée par complexation ne gêne en rien le bon déroulement de la réaction de métathèse. La triple liaison peut ensuite être déprotégée par traitement oxydant (CAN) pour donner des alcynes cycliques. Elle peut également être conservée pour être impliquée dans une réaction de type Pauson-Khand, après allylation de la fonction hydroxyle (Schéma II-32). Cette transformation a été réalisée par le groupe de Young avec succès sur un cycle à neuf chaînons.

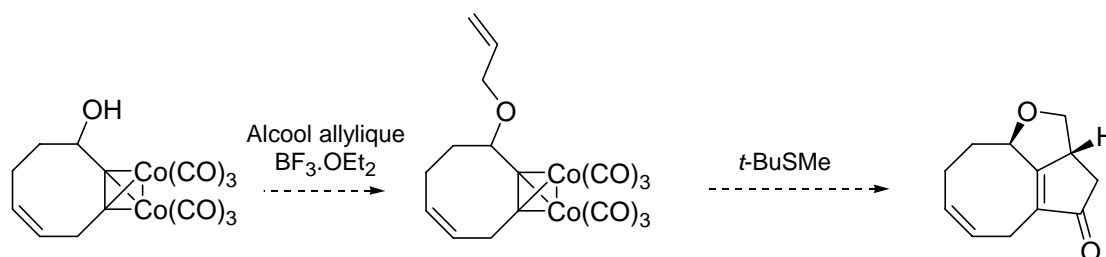


Schéma II-32 : Réaction de Pauson-Khand

3. Approches de synthèse du taxol : Fermeture du cycle B par RCM.

Deux exemples de fermeture du cycle B du taxol par métathèse peuvent être trouvés dans la littérature (mis à part les travaux réalisés au laboratoire, bien sûr). Le premier exemple concerne les travaux du groupe de Blechert, qui publie une méthode de préparation du système AB énantiomériquement pur en 2000 (Schéma II-33).¹²⁰ Le précurseur de métathèse est obtenu en quelques étapes à partir du β -pinène.

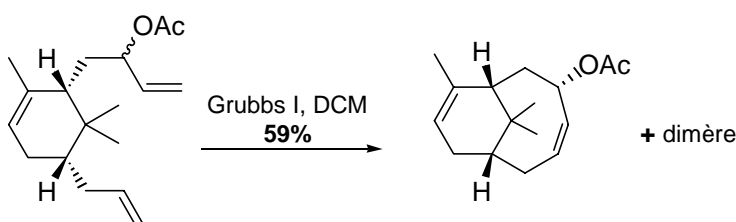


Schéma II-33 : Fermeture du cycle B par RCM lors de la synthèse du taxol par Blechert et coll.

Le précurseur de métathèse est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréomères, lequel est mis en présence du catalyseur de Grubbs de première génération. De manière assez surprenante, seul un diastéréomère cyclise de manière à donner le

¹²⁰ Wenz, M.; Großbach, D.; Beitzel, M.; Blechert, S. *Synthesis* **1999**, 607.

cyclooctène désiré. De plus, la configuration en C9 de ce composé correspond à celle des taxanes naturels comportant une fonction oxygénée en cette position (la taxusine par exemple). L'autre isomère dimérise dans les mêmes conditions. Cette sélectivité ne peut qu'être attribuée à des facteurs stériques, en particulier une forte gêne entre l'acétate porté par la chaîne latérale et l'un des méthyles du cycle A.

C'est le premier exemple de fermeture du cycle B du taxol par métathèse, à partir d'un cycle A portant deux chaînes oléfiniques. Cette synthèse confirme le grand potentiel de la métathèse cyclisante pour la préparation de cycles carbonés de taille moyenne. A partir de ce squelette bicyclique, le groupe de Blechert se propose de greffer le cycle C par une réaction de type Diels-Alder.

Une autre étude a été effectuée par le groupe de Srikrishna.¹²¹ Ils publient deux manières de préparer le système BC du taxol de manière énantiospécifique à partir de la (*R*)-carvone, en fermant le cycle à huit chaînons au niveau de la liaison C10-C11. Toutefois leur système est un modèle ne comportant pas le groupement *gem*-diméthyle, ni aucun élément du cycle A.

Le premier précurseur cyclise très facilement pour donner le cyclooctène désiré en présence de catalyseur de Grubbs de première génération (Schéma II-34). Le produit obtenu possède le méthyle en C8 avec la bonne configuration, et la bonne jonction de cycle *trans*.

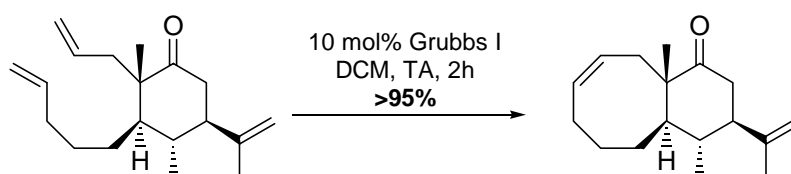


Schéma II-34 : Premier exemple de fermeture du cycle B du taxol par RCM par Srikrishna et coll.

Les deux diastéréomères suivants ont ensuite été placés dans les mêmes conditions de métathèse (Schéma II-35). De manière étonnante, le premier composé donne exclusivement et rapidement le cyclooctène désiré de manière quasi-quantitative. Le second isomère ci-dessous donne un mélange du cyclooctène désiré, et de l'hydrindane obtenu par cyclisation de l'une des oléfines avec le groupe isopropylène porté par le cycle C. Plus le temps de réaction augmente, plus la proportion de ce composé indésirable augmente. Les auteurs supposent que sa formation est due à un mécanisme en cascade de type RCM-ROM-RCM : le

¹²¹ Srikrishna, A.; Dattatraya, H. D.; Kumar, P. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2939.

cyclooctène est d'abord formé, puis s'ouvre pour permettre la formation de l'hydrindane plus stable thermodynamiquement.

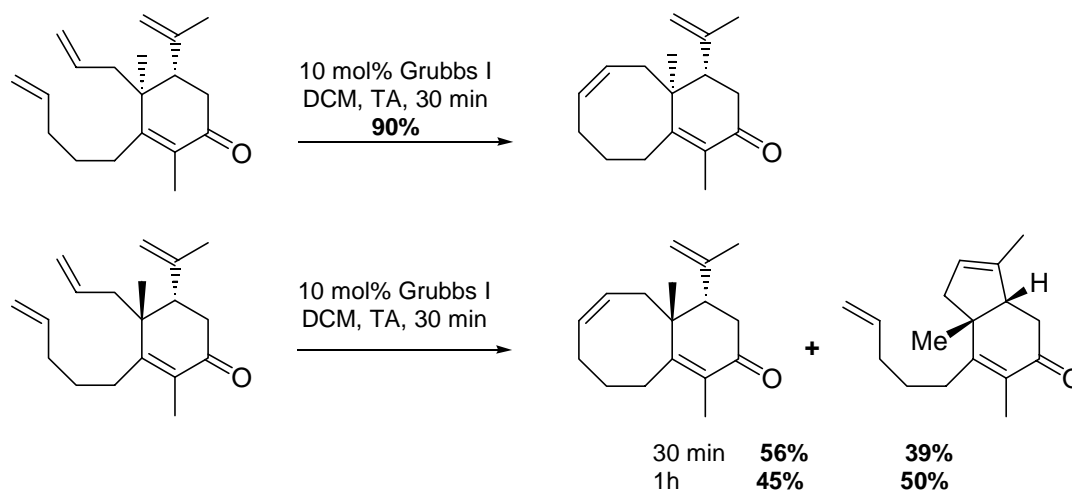


Schéma II-35 : Autre exemple par Srikrishna et coll.

Afin d'éviter cette réaction non désirée, le groupe *isopropylène* porté par le cycle C est modifié par oxydation de la double liaison, pour donner l'époxyde suivant (Schéma II-36). Mis en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération, le cyclooctène désiré est obtenu exclusivement.

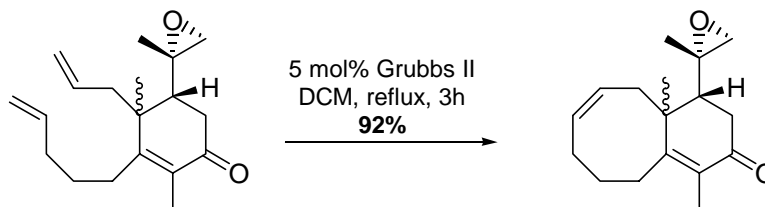


Schéma II-36 : Autre exemple par Srikrishna et coll.

Deux méthodes de construction rapides du squelette BC du taxol ont ainsi été mises au point. De nouveau, la réaction de métathèse cyclisante prouve son efficacité dans la préparation de cycles à huit chaînons. Une fonctionnalisation plus poussée des précurseurs sera cependant nécessaire pour obtenir un réel précurseur du taxol.

La métathèse cyclisante des oléfines est une réaction très puissante d'un point de vue synthétique. Elle est très tolérante par rapport à un grand nombre de groupes fonctionnels et reste simple dans sa mise en œuvre. Elle a ainsi permis la préparation efficace de cyclooctènes plus ou moins substitués, en particulier dans le cas de systèmes AB ou BC du taxol.

CHAPITRE III - PREMIERE STRATEGIE :
METATHESE ENTRE LES CARBONES C9 ET
C10

I. BREF HISTORIQUE DU PROJET AU LABORATOIRE

1. Thèse de Benoît Muller (1996)¹²²

a. Rétrosynthèse

Lorsque Benoît Muller a commencé sa thèse, aucune synthèse totale du taxol n'avait été publiée. La cible choisie est le composé **BM1** (Schéma III-1) ne comportant pas de chaîne latérale ni d'oxétane, car ces éléments structuraux peuvent être mis en place efficacement à la fin de la synthèse, comme l'ont montré plusieurs synthèses totales décrites précédemment.

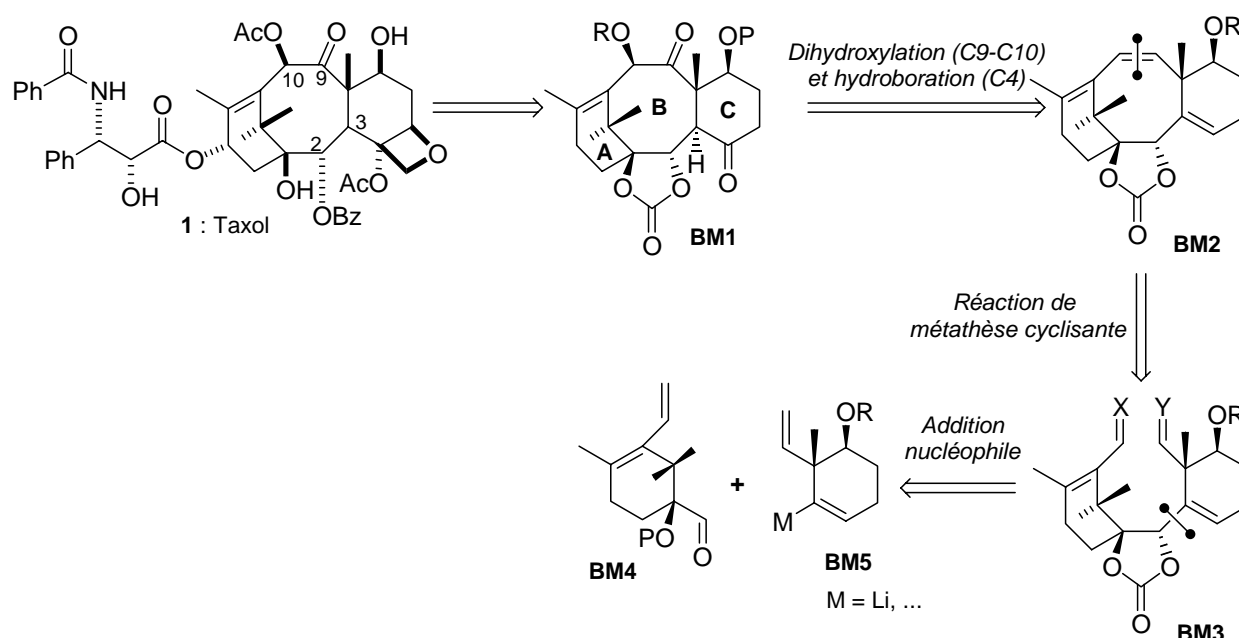


Schéma III-1 : Approche développée par Benoît Muller

Il s'agit d'une synthèse convergente, dans laquelle les deux sous-unités **BM4** (cycle A) et **BM5** (cycle C) sont préparées séparément puis couplées grâce à une addition nucléophile du composé métallé **BM5** sur l' α -hydroxyaldéhyde **BM4**, ce qui permettra la création de la liaison C2-C3 de manière stéréosélective. Le cycle B serait ensuite fermé par réaction de métathèse cyclisante sur le précurseur **BM2**. Enfin des aménagements fonctionnels devraient permettre d'installer les fonctionnalités oxygénées manquantes, afin d'obtenir **BM1**, qui ressemble fortement à un intermédiaire obtenu par Wender lors de sa synthèse totale du

¹²² Muller, B. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 1996.

taxol.¹²³ Il possède en effet les fonctionnalités nécessaires à sa conversion en taxol comme le montre le schéma suivant, ce qui en fait une cible potentielle vers une synthèse formelle du taxol (Schéma III-2).

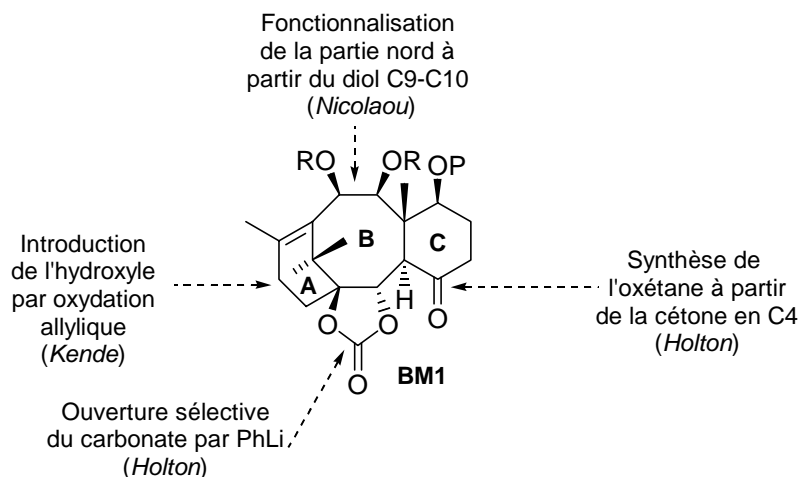
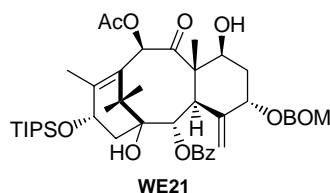


Schéma III-2 : Approche développée par Benoît Muller : la suite de la synthèse

b. Préparation du cycle A et couplage avec le cycle C¹²⁴

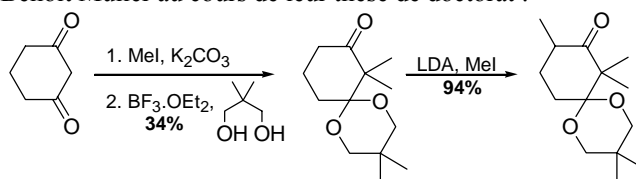
Le cycle A est préparé en trois étapes à partir de la cétone **BM6** (Schéma III-3).¹²⁵ Après transformation de la cétone en triflate **BM7**, celui-ci subit un couplage de Stille avec l'acétylénique stannylé ou le vinyltributylstannane, pour donner après déprotection de l'acétal les deux composés **BM8 a** et **b**.



¹²³ Voir le composé **WE21** page 38.

¹²⁴ Muller, B.; Delaloge, F.; den Hartog, M.; Férézou, J.-P.; Pancrazi, A.; Prunet, J.; Lallemand, J.-Y.; Neuman, A.; Prangé, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3313.

¹²⁵ Celle-ci est préparée en trois étapes à partir de la cyclohexane-1,3-dione d'après une séquence mise au point par Francette Delaloge et Benoît Muller au cours de leur thèse de doctorat :



La première étape peut aussi être réalisée sur la 2-méthylcyclohexane-1,3-dione selon la méthode de Mori : Mori, K.; Mori, H. *Org. Synth.* **1989**, 68, 56.

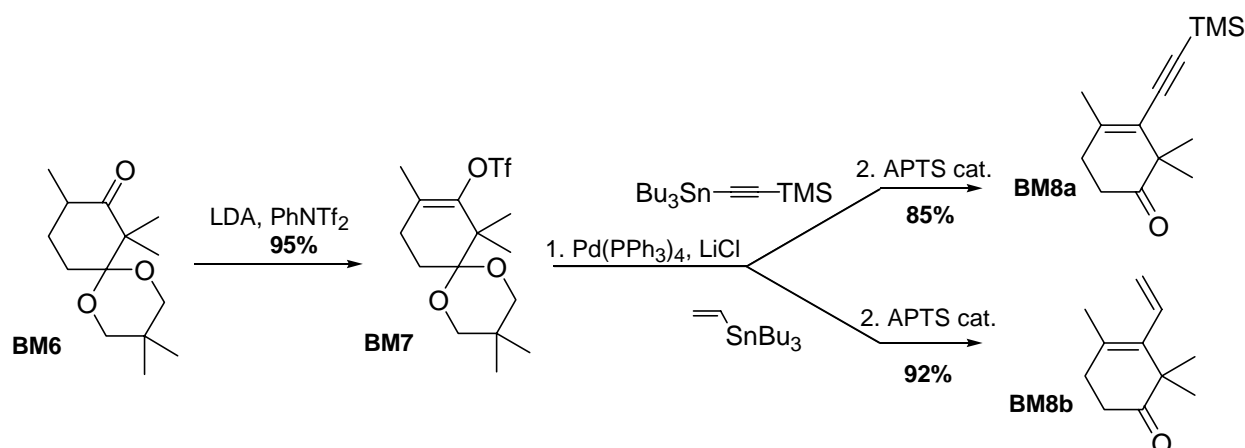


Schéma III-3 : Préparation du cycle A par Benoît Muller

A partir des deux cétones **BM8 a** et **b**, une réaction d'homologation par le TMSCN en présence d'une quantité catalytique d'iodure de zinc permet d'obtenir les cyanhydrines qui sont immédiatement réduites en α -hydroxyaldéhydes **BM9 a** et **b** (Schéma III-4). Ce dernier peut être déprotégé dans des conditions basiques pour donner l'aldéhyde **BM10b**.

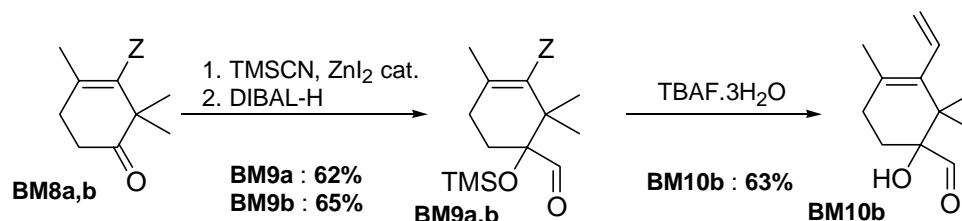
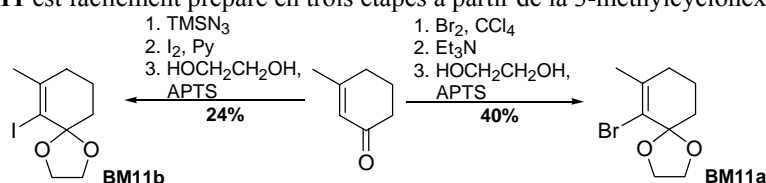


Schéma III-4 : Préparation du cycle A par Benoît Muller

Par cette stratégie très modulable, il est donc possible d'obtenir en quelques étapes plusieurs cycles A racémiques. Des tentatives de couplages avec des modèles de cycle C ont ensuite été réalisées.

Ces essais ont été réalisés par le biais de l'addition d'un anion vinylique sur l'un des α -hydroxyaldéhydes préparés précédemment. Le cycle C envisagé **BM11** ne comporte pas le groupement vinylique en C8 nécessaire à la fermeture du cycle B par métathèse,¹²⁶ car il doit

¹²⁶ Le composé **BM11** est facilement préparé en trois étapes à partir de la 3-méthylcyclohexénone :



être installé après le couplage des cycles A et C. L'addition nucléophile du composé lithié vinylique dérivé de **BM11** sur les aldéhydes **BM9 a** et **b** donne à chaque fois un seul diastéréoisomère : l'isomère *trans* désiré **BM12** et **BM13**, avec un bon rendement (Schéma III-5). Il est intéressant de noter que l'utilisation du composé iodé vinylique n'améliore pas le rendement de la réaction, au contraire.

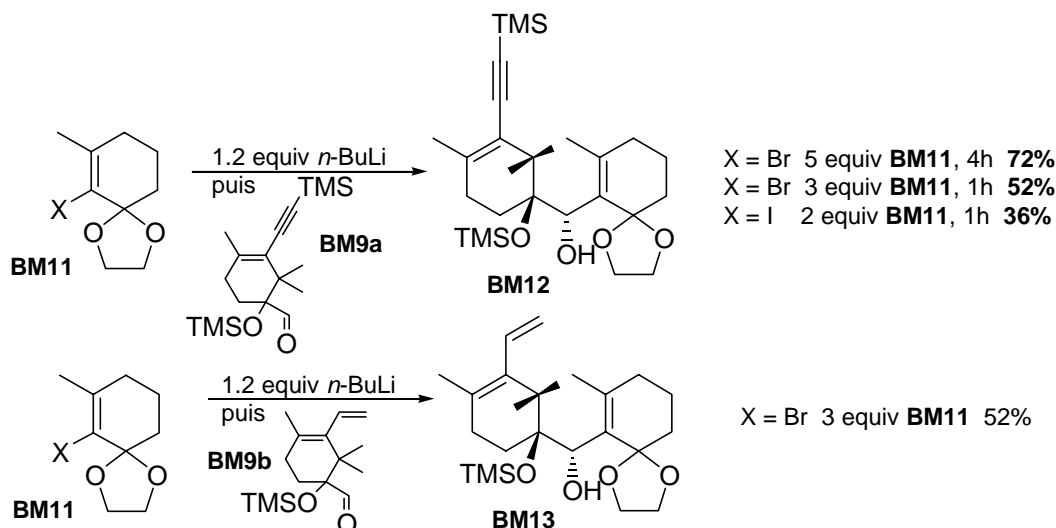


Schéma III-5 : Couplage des cycles A et C par Benoît Muller

Des essais d'addition ont également été réalisés en utilisant comme nucléophile le 2-lithiostyrène, afin d'introduire un modèle de cycle C aromatique possédant le groupement vinylique nécessaire à la fermeture du cycle B (Schéma III-6). En effet, l'addition conjuguée du groupement vinylique sur l'énone tétrasubstituée dérivant de **BM12** ou **BM13** s'est révélée impossible.

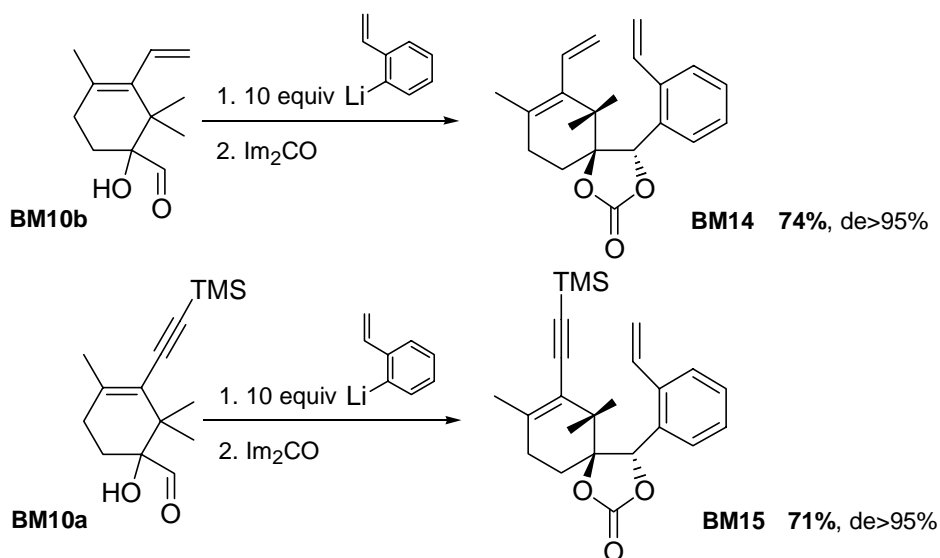


Schéma III-6 : Couplage du cycle A avec le 2-lithiostyrène

Afin d'obtenir de bons excès diastéréomériques, il a été nécessaire d'utiliser pour cette réaction les aldéhydes déprotégés **BM10 a** et **b**. En effet, en présence du groupement TMS, le produit d'addition est obtenu sous la forme d'un mélange des deux diastéréoisomères *trans/cis* avec le rapport 1 : 1.7.¹²⁷ Cette inversion de sélectivité en l'absence du groupement TMS peut s'expliquer par la chélation du lithium par l'alcoolate généré par déprotonation de l'hydroxyle tertiaire et par le carbonyle, ce qui donne une attaque du côté le plus dégagé, soit une addition de type 'Cram-chélate' du nucléophile sur l'aldéhyde : l'isomère *trans* est largement majoritaire.¹²⁸

c. Essais de cyclisation sur des composés comportant un cycle C aromatique¹²⁹

Les deux isomères *trans* et *cis* du composé **BM14** ont été placés dans différentes conditions de cyclisation par métathèse (Schéma III-7) : en présence des catalyseurs de Schrock ou de Grubbs de première génération, à température ambiante ou au reflux du benzène ou du toluène. Cependant quelle que soit la durée de réaction, seul le produit de départ a été récupéré à l'issue de la réaction. Cette absence de réactivité peut être due à la conjugaison des deux oléfines, ce qui les rend très peu réactives vis à vis de la réaction de métathèse. Il est également possible que la fermeture du cycle B soit impossible du fait d'une trop grande tension, due à l'encombrement stérique du groupement *gem*-diméthyle ainsi qu'à la présence des deux cycles à six chaînons de part et d'autre de la double liaison créée lors de la réaction de métathèse.

¹²⁷ Ces résultats s'approchent de ceux obtenus par Danishefsky pour la même réaction avec des composés très similaires :

Masters, J. J.; Jung, D. K.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J.; de Gala, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7253.
Young, W. B.; Masters, J. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5228.

¹²⁸ Voir également page 47 l'obtention du composé **KU28** en présence de Mg(II) dans la synthèse totale du taxol par Kuwajima et coll.

¹²⁹ Muller, B.; Férézou, J.-P.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 279.

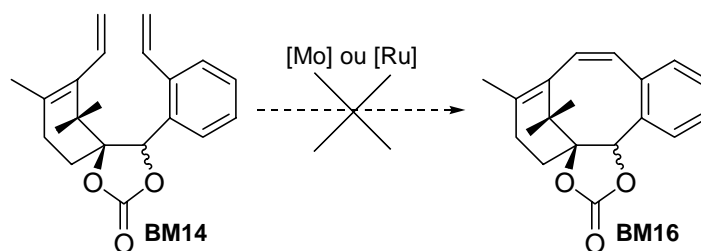
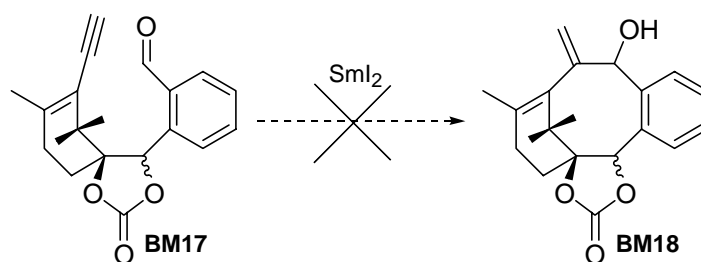


Schéma III-7 : Essai de cyclisation par métathèse

Un couplage intramoléculaire au diiodure de samarium entre une triple liaison et un aldéhyde a ensuite été envisagé (Schéma III-8). Le composé **BM17** a été obtenu à partir de **BM15** par déprotection de la triple liaison puis oxydation de la double liaison vinylique. Les essais de cyclisation ont été menés sur les isomères *trans* et *cis* de **BM17**. Cependant aucun produit de cyclisation n'a pu être décelé dans le mélange complexe de produits formés.

Schéma III-8 : Essai de cyclisation par couplage au SmI_2

Les derniers essais effectués par Benoît Muller mettent en jeu une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi. Le composé iodé vinylique **BM19** a pu être obtenu par hydrostannylation de la triple liaison de **BM17**, puis échange de l'étain pour l'iode.

A partir de l'isomère *cis* de **BM19**, seul le produit réduit a été isolé après plusieurs jours de réaction. Cependant, l'isomère *trans* ci-dessous est transformé en un mélange de trois composés, le produit majoritaire étant le dérivé allénique **BM20** obtenu avec un rendement de 52% sous forme d'un mélange de deux isomères au niveau de C9 (Schéma III-9).

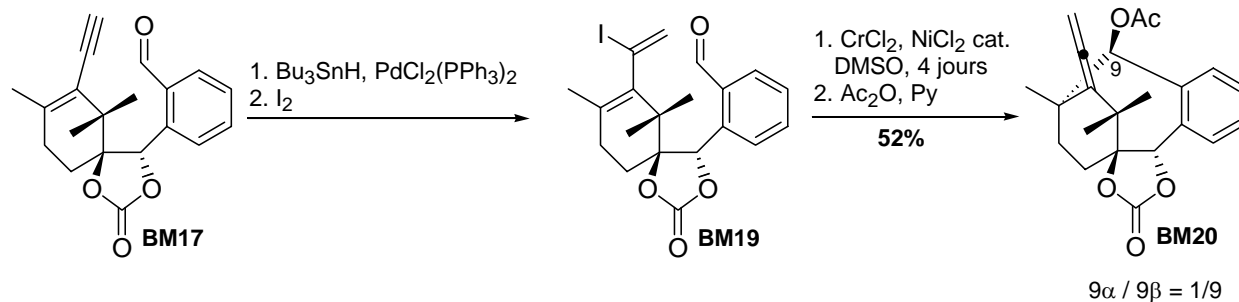


Schéma III-9 : Cyclisation par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Un seul composé possédant un cycle à huit chaînons a été formé, et sa structure est très éloignée de celle du taxol. Cependant des méthodes efficaces et flexibles de préparation de composés modèles pour les cycles A et C du taxol ont été mises au point. De plus une étude de la réaction d'addition d'un nucléophile sur un α -hydroxyaldéhyde a permis de mettre en évidence le caractère extrêmement sélectif de cette réaction et son application possible à une synthèse convergente du taxol.

2. Thèse de Damien Bourgeois (2000)¹³⁰

a. Première approche

La première approche développée par Damien Bourgeois consiste à reprendre la stratégie adoptée par Benoît Muller, en choisissant comme cycle C un composé ne possédant pas de double liaison conjuguée en vue de réaliser la réaction de métathèse, et comportant le méthyle en C8 ainsi que l'hydroxyle en C7 avec la bonne stéréochimie. C'est ainsi qu'une nouvelle méthode de préparation du cycle C a été développée (Schéma III-10).¹³¹

¹³⁰ Bourgeois, D. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, 2000.

¹³¹ Bourgeois, D.; Prunet, J.; Pancrazi, A.; Prangé, T.; Lallemand, J.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 4029.

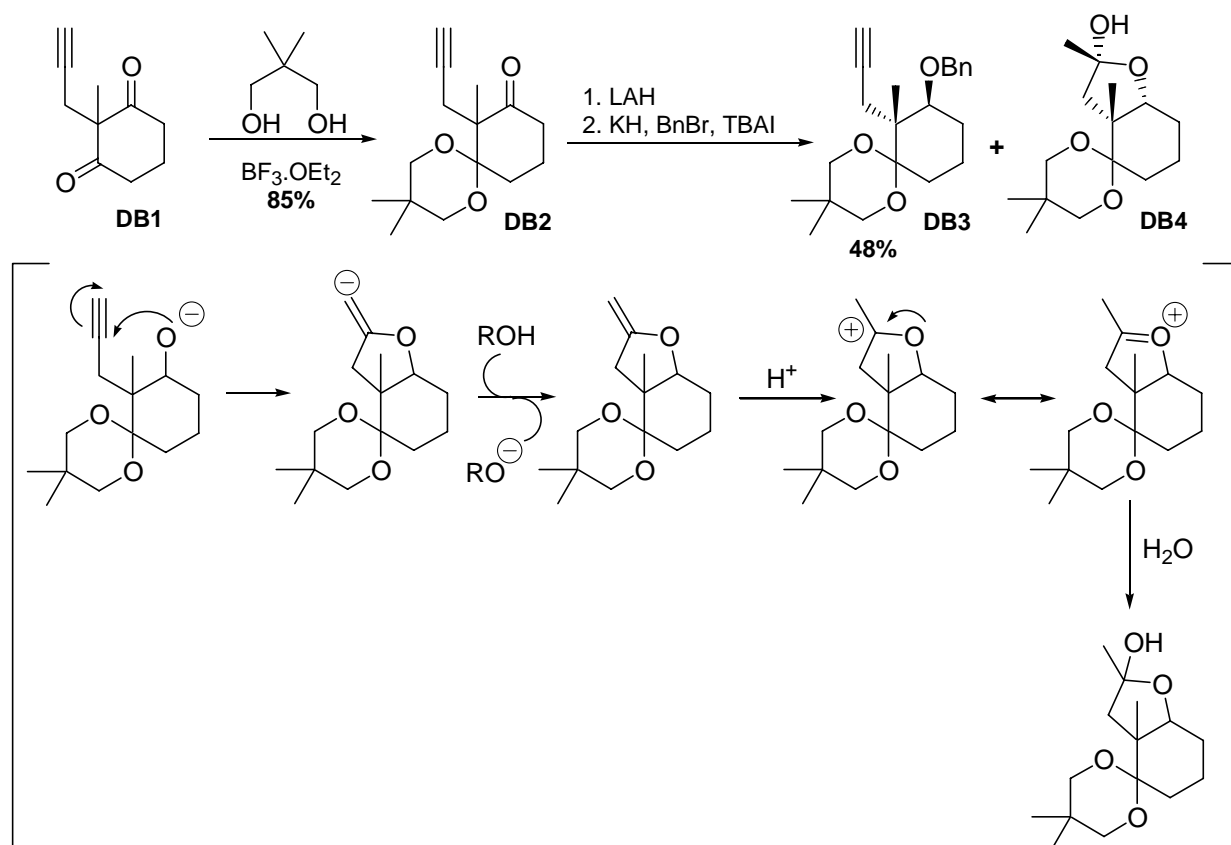


Schéma III-10 : Préparation du cycle C : séparation des isomères par Damien Bourgeois

Le point de départ de cette synthèse est la dicétone propargylée **DB1**. Après protection d'une des fonctions cétone, la deuxième fonctionnalité est réduite puis protégée par un groupement benzyle. Cette réaction de protection est totale avec l'isomère β alors que l'isomère α cyclise selon un mode 5-*exo-dig* pour donner le lactol **DB4**, produit de l'hydrolyse sur silice de l'éther d'énol formé au cours de la réaction. Les deux produits **DB3** et **DB4** sont donc séparés lors de la purification.

Le composé **DB3** subit ensuite une isomérisation de la triple liaison en position interne en présence d'une base et d'une source de protons, puis l'acétal est déprotégé et la triple liaison est partiellement hydrogénée pour donner la cétone **DB5** (Schéma III-11). Celle-ci est transformée en l'hydrazone correspondante **DB6**, puisque le couplage avec le cycle A synthétisé par Benoît Muller se fait grâce à une réaction de Shapiro.

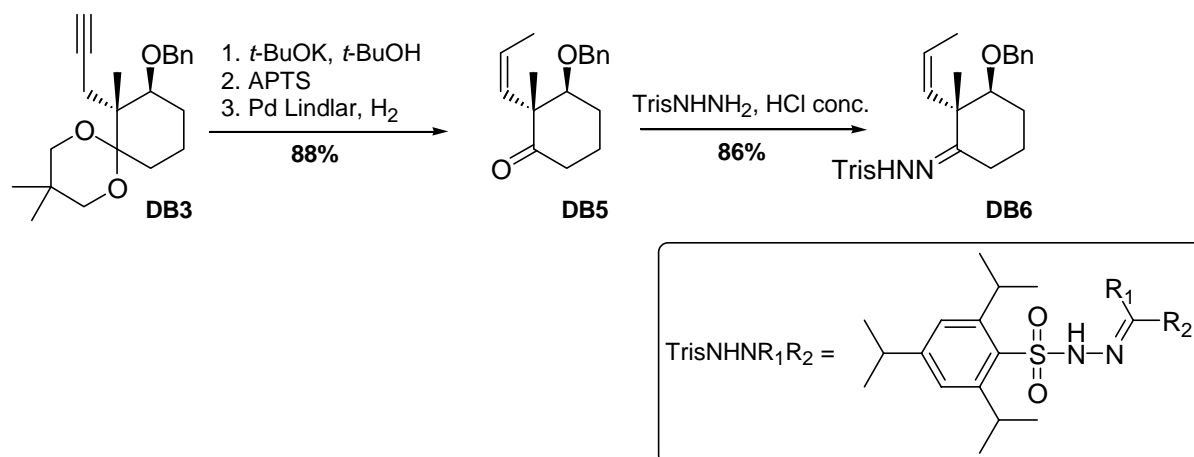


Schéma III-11 : Fin de la synthèse du cycle C par Damien Bourgeois

Une fois les conditions du couplage par réaction de Shapiro mises au point, deux composés bicycliques **DB8** et **DB9** ont pu être obtenus avec de bons rendements, sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères avec des proportions variables (Schéma III-12). Le premier composé **DB8** est obtenu à partir de l'hydrazone modèle **DB7**. Pour les deux composés, la réaction est complètement reproductible et diastéréosélective, puisque seuls deux diastéréoisomères sur les quatre possibles sont formés. De nouveau les diols obtenus sont de géométrie *trans*.¹³²

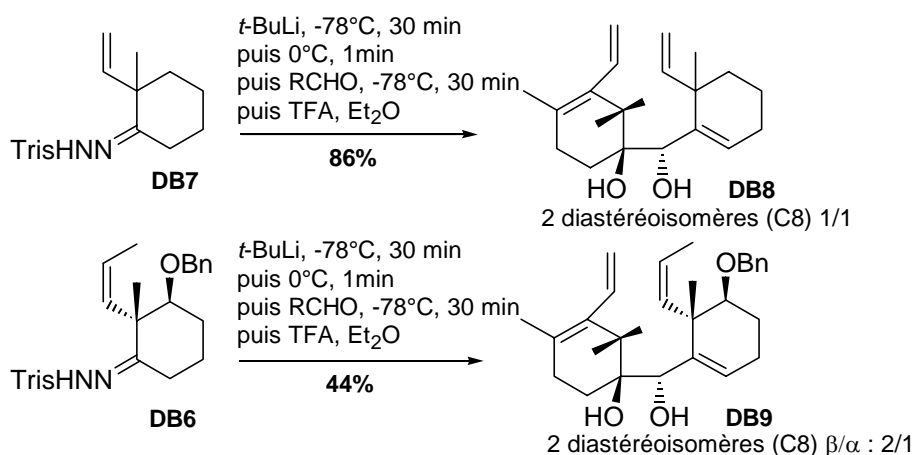


Schéma III-12 : Couplage des cycles A et C par réaction de Shapiro

Les diols modèles **DB8** obtenus sont protégés par des groupements protecteurs cycliques de type carbonate, benzylidène acétal ou di-*tert*-butylsilyle. Tous les essais de

¹³² Bourgeois, D.; Lallemand, J.-Y.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *Synlett* **1999**, 1555.
Bourgeois, D.; Maiti, G.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *Synlett* **2000**, 323.

métathèse sur ces composés n'ont rien donné : aucune réaction n'a lieu, quel que soit le catalyseur de métathèse utilisé (Grubbs ou Schrock) et même dans des quantités substoechiométriques (50%) (Schéma III-13). A chaque fois le produit de départ est récupéré intégralement. Cela laisse supposer que le catalyseur ne réagit avec aucune des doubles liaisons de la molécule : pour la première parce qu'elle est conjuguée, donc beaucoup moins réactive ; pour la seconde parce qu'elle est trop encombrée par le méthyle en C8 pour réagir. Le cycle à huit chaînons serait aussi sans doute beaucoup trop tendu à cause du *gem*-diméthyle et des doubles liaisons en jonction de cycle. La réaction n'est donc pas favorisée thermodynamiquement, ce qui explique également pourquoi elle n'a pas lieu.

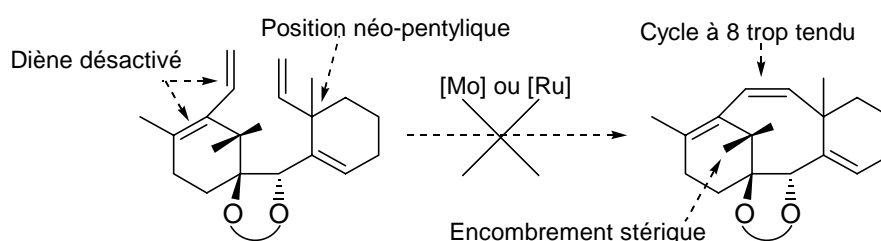


Schéma III-13 : Echec des réactions de cyclisation par métathèse

b. Deuxième approche : nouvelle rétrosynthèse

Une manière de résoudre ces nombreux problèmes est d'envisager comme première déconnexion rétrosynthétique l'ouverture du cycle A. Celui-ci serait remplacé par une chaîne linéaire (ce qui permettrait peut-être à la cyclisation par métathèse d'avoir lieu), qui comporterait les fonctionnalités nécessaires à la fermeture du cycle A par réaction d'aldolisation intramoléculaire, comme celle envisagée par l'équipe de Swindell lors de la synthèse totale du taxol.¹³³ La nouvelle rétrosynthèse envisagée est la suivante (Schéma III-14) :

¹³³ Voir schéma I-35 page 55.

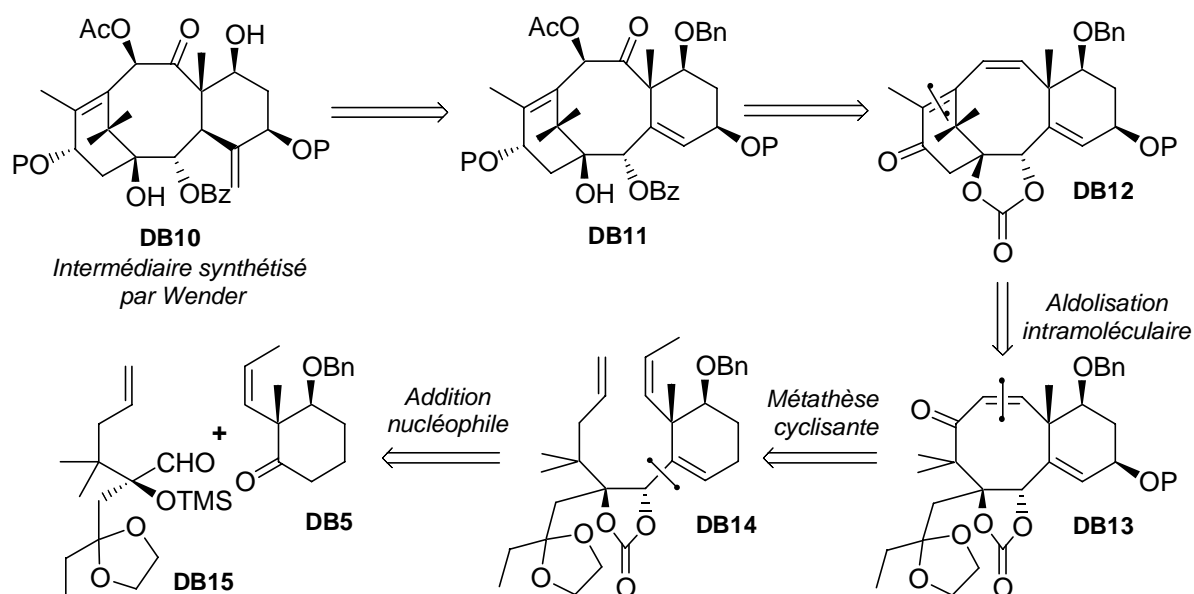


Schéma III-14 : Deuxième approche développée par Damien Bourgeois

L'approche adoptée est semi-convergente ; la cible choisie **DB10** est l'intermédiaire préparé par Wender au cours de sa synthèse totale du taxol. Le cycle A est désormais figuré par un α -hydroxyaldéhyde linéaire **DB15**, possédant une fonction cétone protégée qui permettra la fermeture du cycle A par une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Les deux fragments **DB15** et **DB5** sont couplés par une réaction de type Shapiro, ce qui permettra la création de la liaison C2-C3. La métathèse permet la fermeture du cycle B entre les carbones C9 et C10, puis une oxydation en position allylique devrait permettre d'installer la fonction cétone nécessaire pour réaliser la réaction d'aldolisation intramoléculaire qui fermerait le cycle A.

c. Préparation des précurseurs de métathèse

La préparation du composé **DB5** a déjà été évoquée au paragraphe a.

Dans un premier temps, l'aldéhyde qui jouera le rôle du précurseur linéaire du cycle A est simplifié : en effet, il ne possède pas la fonctionnalité oxygénée sur la chaîne latérale. Cela permet d'obtenir en quatre étapes à partir du 2,2-diméthylpent-4-énal un composé modèle, qui comporte une simple chaîne butyle pour matérialiser l'encombrement de la chaîne latérale oxygénée (Schéma III-15).

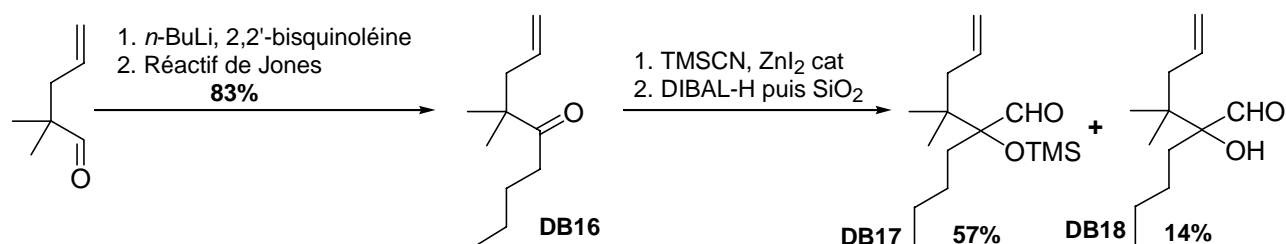


Schéma III-15 : Préparation du précurseur linéaire du cycle A par Damien Bourgeois

Le butyllithium est additionné sur l'aldéhyde de départ, puis l'alcool obtenu est oxydé en cétone **DB16**. Une réaction d'homologation par le TMSCN, suivie par la réduction de la cyanhydrine formée, permet d'obtenir l'aldéhyde modèle désiré **DB17**. Une quantité non négligeable d'aldéhyde déprotégé **DB18** est obtenu à la fin de la réaction.

Les deux fragments représentant les cycles A et C sont couplés par une réaction de Shapiro, selon les conditions de réaction mises au point avec l'aldéhyde cyclique (Schéma III-16). La réaction est testée sur l'hydrazone modèle **DB7** déjà utilisée au cours de la stratégie précédente.

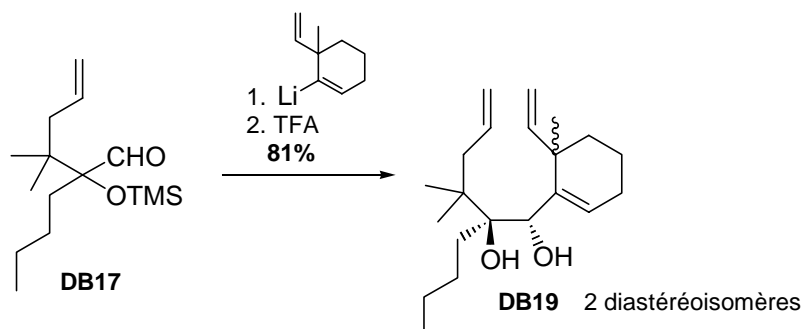
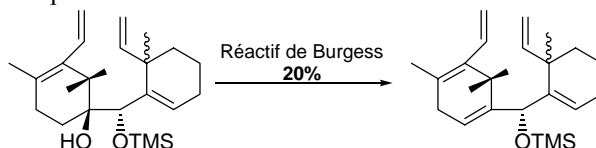


Schéma III-16 : Couplage par réaction de Shapiro

Le diol **DB19** est obtenu avec un excellent rendement, sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères dont les diols-1,2 sont de géométrie *trans*. L'étude du composé obtenu avant déprotection du groupement silylé montre qu'au cours de la réaction de Shapiro, le groupement TMS migre sur l'alcool secondaire en C2.¹³⁴

¹³⁴ Cette migration permet de décongestionner le centre en C1 particulièrement encombré. Elle a pu être décelée car l'éther silylé contenu dans un brut réactionnel s'est déprotégé en une nuit au congélateur, ce qui paraît fort peu probable pour un groupement TMS tertiaire. Elle a ensuite été mise en évidence sur le composé bicyclique obtenu au paragraphe précédent par la réaction suivante :



Les deux diastéréoisomères proviennent d'une attaque de type *Cram-chélate* du nucléophile sur l' α -hydroxyaldéhyde. Ces résultats rejoignent ceux observés par Benoît Muller lors de l'addition de composés lithiés vinyliques sur l'aldéhyde cyclique représentant le cycle A. Une étude plus approfondie de l'ensemble de ces résultats permet de mettre en évidence l'importance de l'encombrement stérique du nucléophile : la sélectivité augmente avec la taille de celui-ci. De plus il semble nécessaire que l'aldéhyde utilisé dans la réaction de couplage possède deux centres quaternaires en α de la fonction aldéhyde.

Le comportement original du groupement TMS peut conduire à supposer son intervention lors de la réaction, d'où un mode de réaction de type 'chélate' (Schéma III-17) :

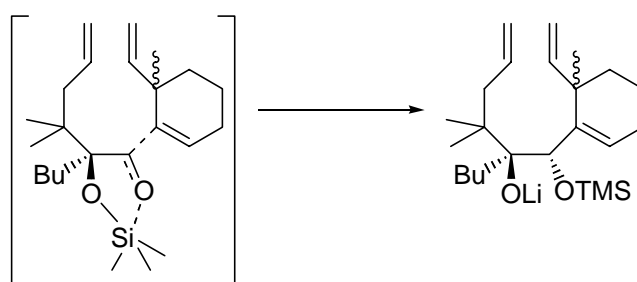


Schéma III-17 : Participation du silicium lors de la réaction de Shapiro

d. Etude de la réaction de métathèse : synthèse de cyclooctènes¹³⁵

Le diol **DB19** obtenu est ensuite protégé grâce à différents groupements protecteurs cycliques (carbonate, acétonide, di-*tert*-butylsilyle) puis mis en présence des catalyseurs de métathèse dans différentes conditions.

Les résultats sont excellents (Schéma III-18). Les composés **DB20** et **DB21** protégés par un acétonide ou un silylène donnent en présence des catalyseurs de Schrock ou Nolan un mélange 1/1 des cyclooctènes *cis* avec de très bons rendements. Le catalyseur de Grubbs de première génération est en revanche complètement inefficace pour ces cyclisations, ce qui illustre bien la différence de réactivité des différents catalyseurs.

En ce qui concerne le composé **DB22** protégé par un carbonate, en présence des catalyseurs de Schrock ou de Grubbs de première génération, un seul isomère cyclise et le

¹³⁵ Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *Synthesis* **2000**, 869.
Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643, 247.

produit obtenu est le cyclooctène *trans*, obtenu avec de bons rendements.¹³⁶ L'autre isomère est récupéré à la fin de la réaction. C'est la première mention d'un cyclooctène *trans* dans la littérature.¹³⁷ En revanche l'utilisation du catalyseur de Nolan donne le cyclooctène *cis* avec un excellent rendement, sous la forme d'un mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères.

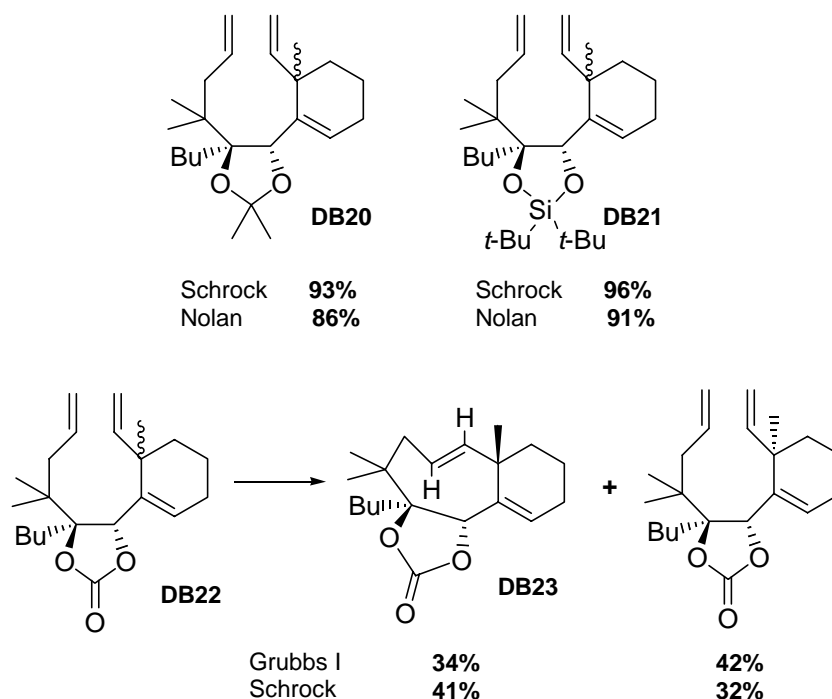


Schéma III-18 : Fermeture du cycle B par métathèse

Des cyclooctènes hautement fonctionnalisés ont été préparés, ce qui confirme la viabilité de la nouvelle stratégie semi-convergente adoptée en vue de la synthèse du taxol. Cependant les composés mis en jeu sont encore des modèles, si bien que la voie de synthèse n'est pas complètement définitive.

¹³⁶ Cette réactivité particulière est attribuée à la présence du carbonate. En effet ce groupement peut complexer le catalyseur de métathèse, ce qui abaisse probablement l'énergie de l'état de transition conduisant au produit cyclisé *trans*.

¹³⁷ Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L.; Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 725.

II. FIN DE LA STRATEGIE PRECEDENTE : REACTION DE SHAPIRO ET METATHESE ENTRE C9 et C10

1. Rétrosynthèse

La première étape de notre recherche en vue de la synthèse totale du taxol consistait à reprendre les résultats obtenus par Damien Bourgeois sur un composé modèle **DB19** et essayer de les appliquer à des précurseurs comportant les groupes fonctionnels présents dans la structure du taxol. En effet, une méthode de préparation d'un cycle C comportant la fonctionnalité oxygénée en C7 a été mise au point pendant sa thèse, mais les réactions de Shapiro (ainsi que la suite de la synthèse) ont été réalisées sur un modèle simplifié.¹³⁸ La rétrosynthèse envisagée est donc la même que celle adoptée par Damien Bourgeois pendant la deuxième partie de sa thèse (Schéma III-19).

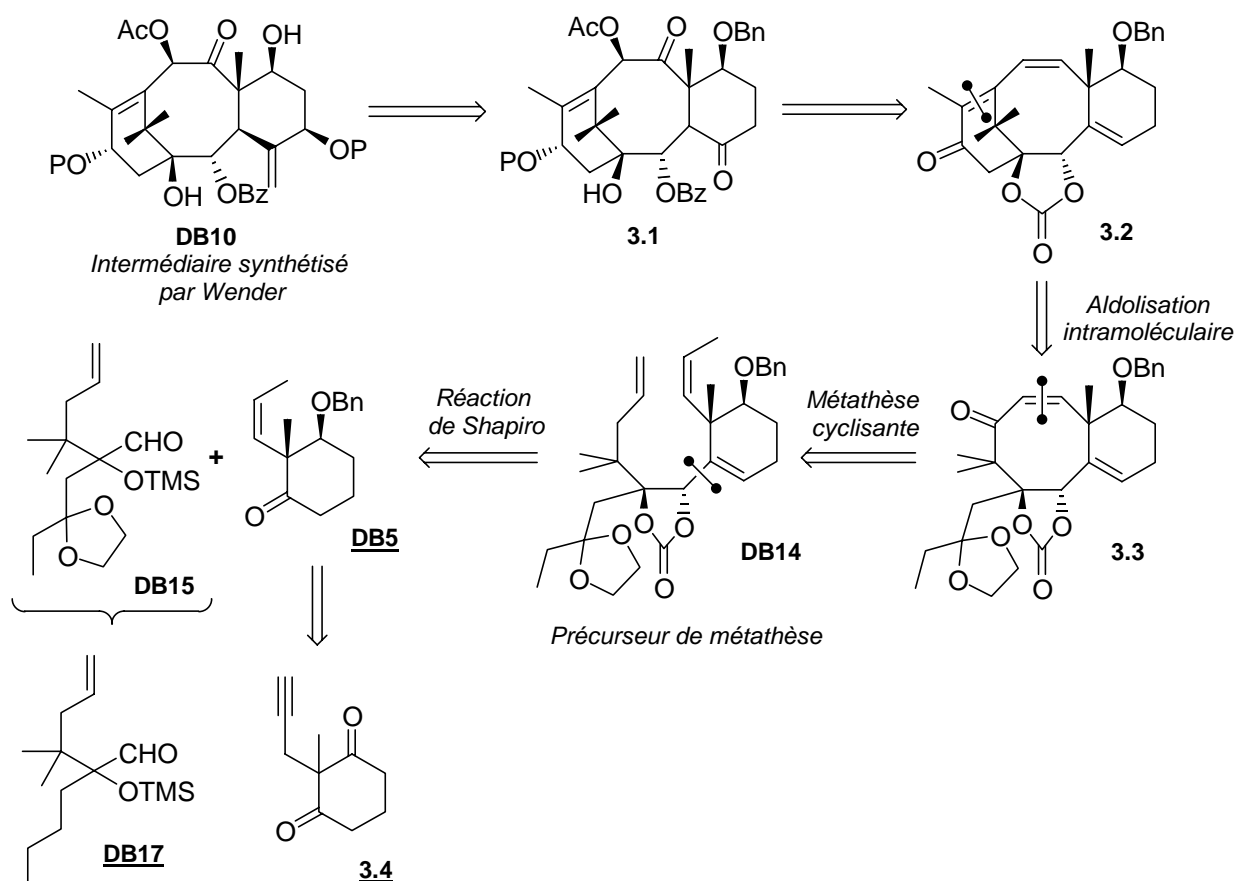


Schéma III-19 : Stratégie envisagée par Damien Bourgeois

¹³⁸ Voir Schéma III-16 page 103.

L'aldéhyde **DB15** est modélisé dans un premier temps par l'aldéhyde **DB17** ne possédant pas la fonction carbonyle protégée sur la chaîne latérale.

2. Préparation de l'aldéhyde

La préparation de l'aldéhyde a déjà été évoquée au paragraphe **I.2.c**. Les résultats précédents ont été reproduits facilement (Schéma III-20). Les rendements que nous avons obtenus sont plus faibles. La suite de réactions n'a cependant été testée qu'une seule fois, les rendements sont donc non optimisés.

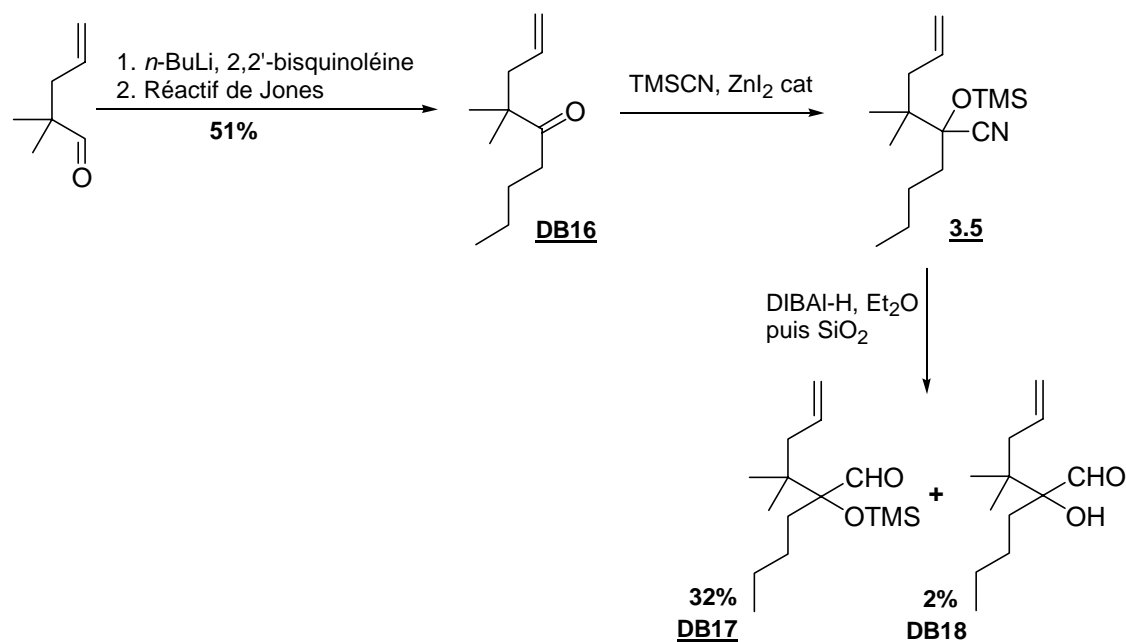


Schéma III-20 : Préparation des aldéhydes **DB17** et **DB18**

Afin d'obtenir une plus grande quantité de l'aldéhyde **DB18**, nous avons déprotégé **DB17** par un traitement au TBAF (Schéma III-21).

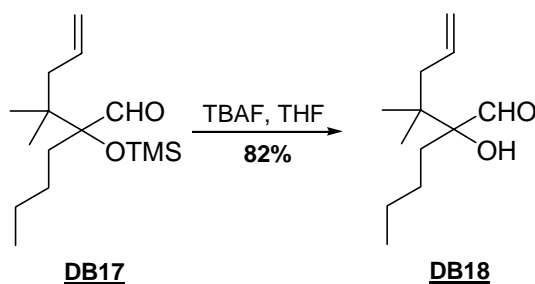


Schéma III-21 : Déprotection de l'aldéhyde **DB17**

3. Préparation du cycle C

La préparation du cycle **C** s'est avérée beaucoup plus problématique. Il s'agissait juste au départ de reproduire les réactions mises au point et optimisées par Damien Bourgeois lors de la préparation du composé **DB5** (Schéma III-22).

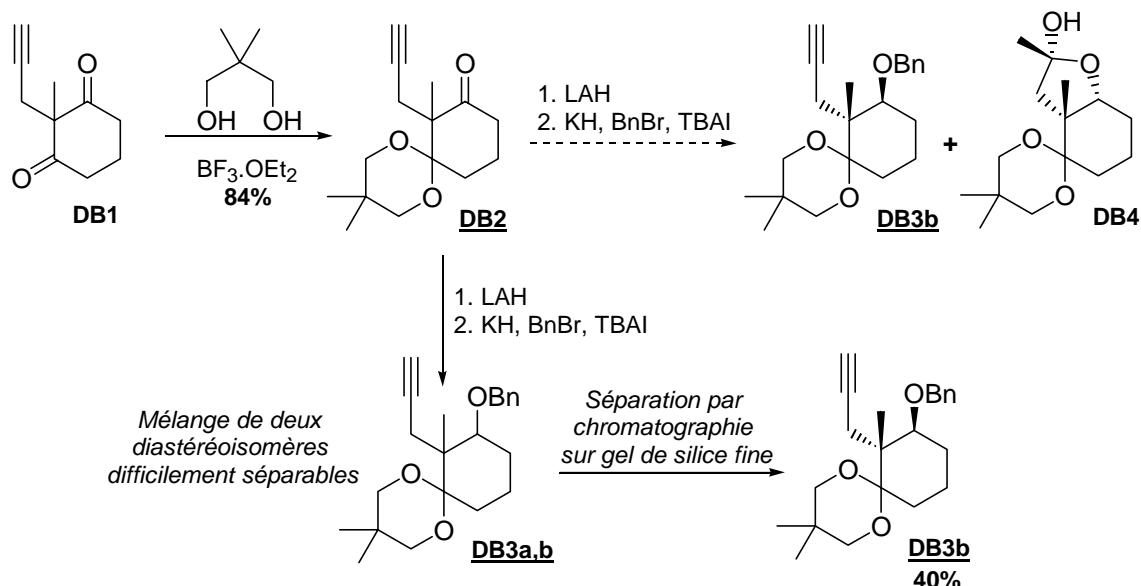


Schéma III-22 : Préparation du composé **DB3**

La cétone propargylée **DB1** est tout d'abord monoprotégée par le 2,2-diméthylpropane-1,3-diol pour donner la cétone **DB2**. La fonction cétone restante est ensuite réduite par le LiAlH_4 dans le toluène, puis le brut de la réaction est directement soumis à la protection par un groupement benzyle. Damien Bourgeois avait découvert que lors de cette réaction, le diastéréoisomère possédant la mauvaise stéréochimie cyclise pour donner l'hémicétal **DB4**. Cependant, lorsque nous avons reproduit cette réaction, nous avons obtenu un mélange 1 : 1 des deux diastéréoisomères protégés par le groupement benzyle. Le brut issu de la réaction de réduction au LiAlH_4 a été purifié, puis un long travail d'optimisation a été tenté. Les différentes options explorées ont été résumées dans le tableau ci-contre (Tableau III-1) :

Conditions	Résultats
KH, BnBr, TBAI, THF	Mélange 1:1 des deux diastéréoisomères DB3a,b
KH, BnBr distillé, TBAI recristallisé, THF	Mélange 1:1 des deux diastéréoisomères DB3a,b
KH, BnBr distillé, TBAI recristallisé, THF/DMF 1:1	Mélange 1:1 des deux diastéréoisomères DB3a,b
KH, BnBr distillé, TBAI recristallisé, 18-C-6 (cat.), THF	Mélange 1:1 des deux diastéréoisomères DB3a,b
KH, BnBr distillé, TBAI recristallisé, 18-C-6 (cat.), H ₂ O (10%), THF	<u>DB3b</u> (47%) + DB4
KH, BnBr distillé, TBAI recristallisé, H ₂ O (10%), THF	<u>DB3b</u> (41%) + DB4

Tableau III-1 : Tentatives de formation des composés DB3b et DB4

Nous avons tout d'abord tenté de purifier les réactifs par distillation et recristallisation, puis nous avons essayé d'ajouter une quantité catalytique d'éther couronne. Cependant ces différents essais ne nous ont pas permis de réaliser la cyclisation du mauvais diastéréoisomère en lactol **DB4**. Nous avons alors supposé que l'origine du problème était l'hydrure de potassium, puisque c'était le seul réactif que nous ne pouvions améliorer. Nous avons alors supposé que le lot de KH utilisé par Damien Bourgeois devait contenir une certaine quantité de KOH. Il est possible que la potasse présente dans l'hydrure de potassium catalyse la réaction de cyclisation en lactol. Comme il n'était pas possible d'obtenir un flacon de KH du même lot que Damien Bourgeois, nous avons tenté d'ajouter 10% d'eau (par rapport au KH) dans le milieu réactionnel, afin de former du KOH *in situ*.¹³⁹ A l'issue de la réaction, nous avons obtenu le diastéréoisomère désiré **DB3b** ainsi que le lactol **DB4**. Cette réaction a pu être reproduite en l'absence d'éther-couronne.

Il semble donc qu'une petite quantité de potasse soit nécessaire pour réaliser cette réaction de benzylation et formation du lactol **DB4**. Cependant, cette réaction est difficile à

¹³⁹ Cette réaction a toujours été conduite sur petite échelle (50-100 mg) afin de limiter les dangers que représente cet ajout d'eau dans une solution d'hydrure de potassium.

mettre en œuvre sur des échelles plus importantes. En effet, il paraît tout de même dangereux de devoir ajouter plusieurs millilitres d'eau à une solution de KH dans le THF. Pour pallier cette difficulté, nous avons choisi de séparer les deux diastéréoisomères formés par chromatographie sur gel de silice, en choisissant de la silice fine ainsi qu'une colonne très large. 1,2 g du composé benzylé **DB3b** ont ainsi pu être obtenus à partir de 3 g du mélange des deux diastéréoisomères.

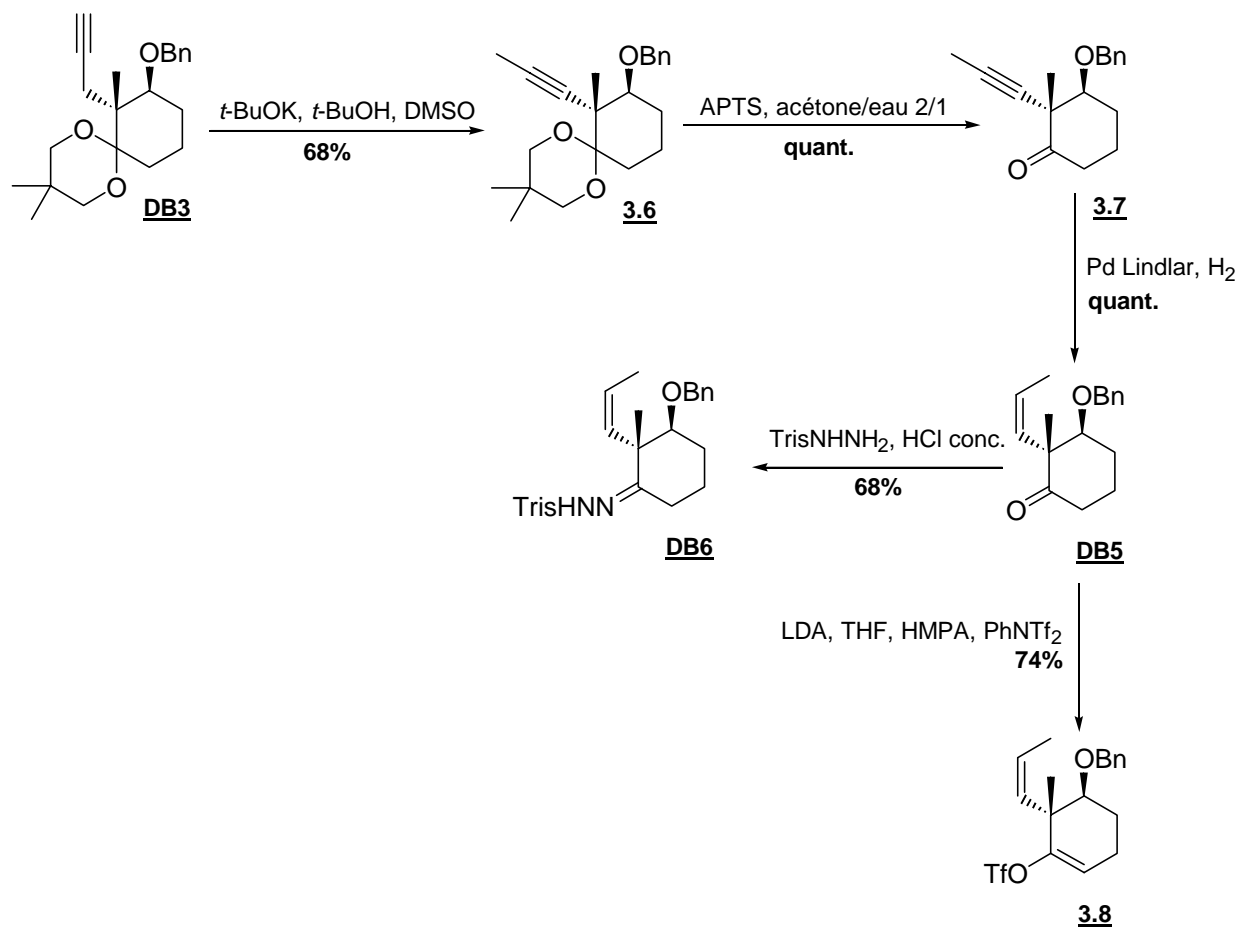


Schéma III-23 : Préparation de l'hydrazone **DB6** et du triflate d'énol **2.5**

La suite de la synthèse a été conduite comme décrit précédemment (Schéma III-23). La triple liaison terminale est tout d'abord isomérisée en position interne par un traitement basique en présence d'un solvant donneur de protons, à 120°C dans le DMSO, pour donner le composé **3.6**. Le mécanisme de l'isomérisation est décrit ci-dessous (Schéma III-24). Cette transposition est relativement difficile, c'est pourquoi elle nécessite un chauffage à 120°C dans le DMSO pendant deux heures. Cette difficulté est due à l'encombrement stérique autour du premier proton arraché par la base : il se trouve en position *neo*-pentylique et les

carbones à proximité sont tous substitués. La réaction est toutefois favorisée par la formation de l'alcyne interne, thermodynamiquement plus stable que l'alcyne terminal.

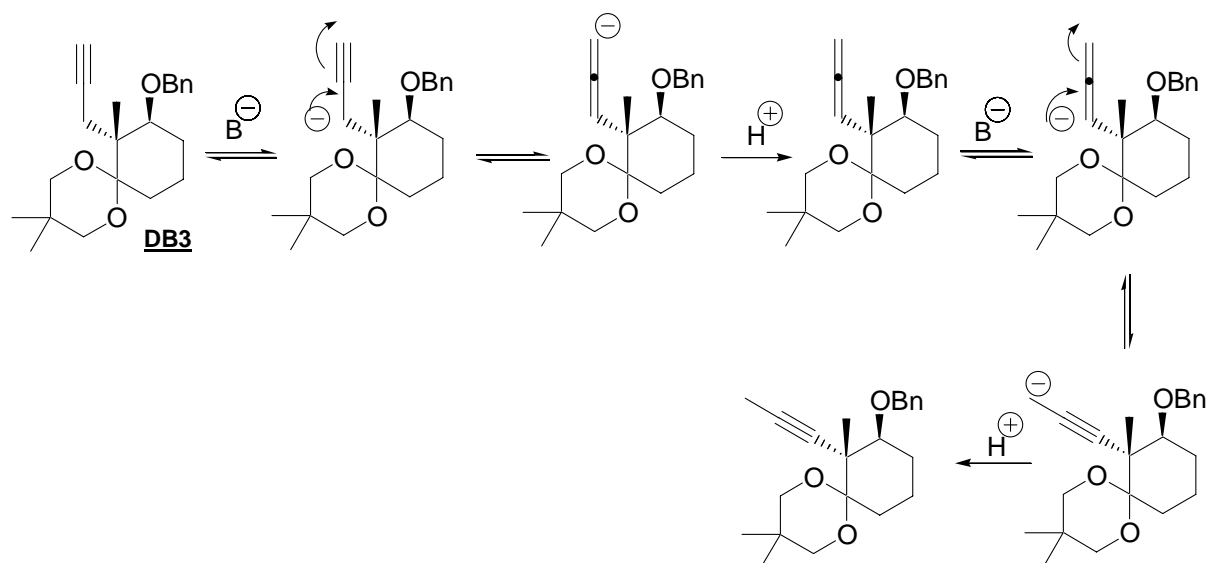


Schéma III-24 : Mécanisme de l'isomérisation de la triple liaison terminale

La fonction acétal est ensuite déprotégée par traitement avec une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans un mélange eau/acétone (1/2). La cétone correspondante **3.7** est récupérée avec un rendement quantitatif à l'issue de la réaction. Il est alors nécessaire de filtrer une solution de cette cétone dans l'éther sur charbon activé, afin d'éliminer les résidus de DMSO provenant de la réaction d'isomérisation précédente. En effet, ces déchets empoisonnent le catalyseur d'hydrogénation. Après ce traitement, la cétone **3.7** est dissoute dans l'acétate d'éthyle et mise en présence du catalyseur de Lindlar. L'ensemble est soigneusement dégazé par un cycle de congélation sous argon/décongélation sous vide (trois fois). Puis le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'hydrogène pendant une nuit. La fin de la réaction est vérifiée par RMN. Après filtration sur célite, la cétone **DB5** est obtenue suffisamment pure pour être utilisée sans purification supplémentaire.

A partir de la cétone **DB5**, deux précurseurs sont préparés. Tout d'abord, la cétone est transformée en la triisopropylbenzènesulfonylhydrazone correspondante **DB6**, grâce à une catalyse par l'acide chlorhydrique concentré. Celle-ci cristallise dans le milieu sous la forme

d'un solide blanc. Une recristallisation des eaux-mères permet d'obtenir l'hydrazone désirée avec un très bon rendement.¹⁴⁰

La cétone **DB5** est également transformée en triflate d'énol **3.8** par traitement au LDA et piégeage de l'énolate formé par le phényltriflimide.

4. Réactions de couplage A+C

a. La réaction de Shapiro

Initialement, le but de la réaction de Shapiro était de transformer une cétone en alcène.¹⁴¹ Toutefois, quelques années plus tard, Chamberlain et coll. décrivent cette réaction comme étant une méthode facile pour générer des anions lithiés vinyliques qu'il était ensuite possible de piéger par toute sorte d'électrophiles.¹⁴² Cette réaction nécessite tout d'abord la conversion de la cétone de départ en hydrazone,¹⁴³ qui est ensuite dégradée en anion lithié vinylique grâce à un traitement avec une base lithiée. Cet anion peut ensuite être piégé par différents électrophiles. Le mécanisme de la réaction est décrit ci-dessous (Schéma III-25).

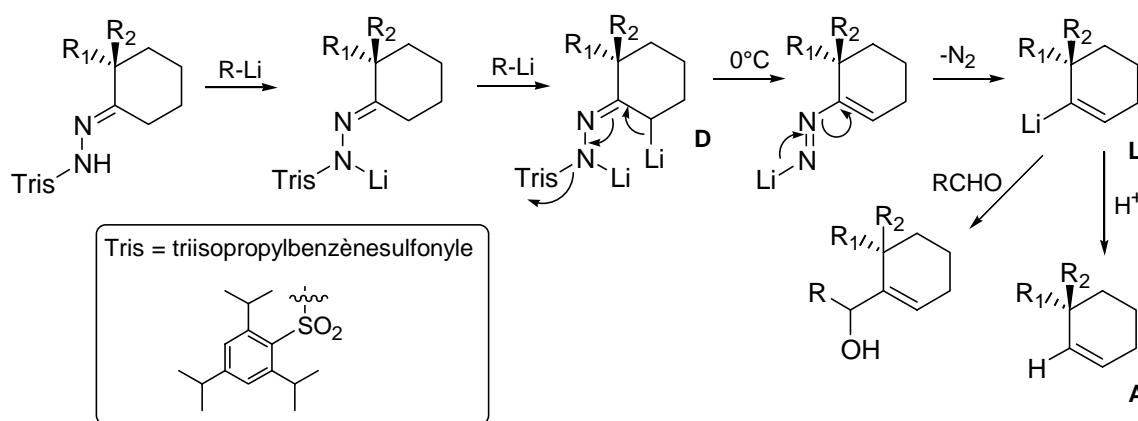


Schéma III-25 : Mécanisme de la réaction de Shapiro

¹⁴⁰ L'hydrazone **DB6** formée est un composé particulièrement instable. Elle doit être conservée à -20°C sous argon, et sa pureté doit être contrôlée avant de l'engager dans une réaction.

¹⁴¹ Shapiro, R. H.; Hornamoan, E. C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2302.

¹⁴² Chamberlain, A. R.; Stemke, J. E.; Bonb, F. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 147.

Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 55.

Chamberlain, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.* **1992**, *23*, 1.

¹⁴³ L'hydrazine utilisée est très souvent la triisopropylbenzènesulfonyl hydrazine. En effet, bien que coûteuse, celle-ci évite les phénomènes de déprotonation du noyau aromatique (voir références précédentes). C'est un composé commercial qui se présente sous la forme d'un solide blanc neigeux, et qui est instable à température ambiante. Il doit donc être conservé à -20°C.

L'hydrazone est dissoute dans le THF à -78°C puis la base lithiée est ajoutée goutte à goutte. La première déprotonation a lieu spontanément à -78°C . La seconde déprotonation est plus difficile puisqu'elle conduit à la formation d'un dianion en α de l'hydrazone (composé **D**).¹⁴⁴ Elle n'est donc pas instantanée à -78°C , et nécessite un temps d'attente avant réchauffement à 0°C . En effet, si cette déprotonation n'est pas complètement terminée lorsque le dianion se réarrange, le composé lithié vinylique formé **L** est une base suffisamment forte pour l'effectuer. L'alcène **A** est alors le produit majoritaire de la réaction.¹⁴⁵

La base classiquement utilisée est le *n*-BuLi. Cependant, d'après Chamberlain et coll.,¹⁴⁶ dans le cas des hydrazones secondaires, une base plus forte est nécessaire pour mettre en œuvre la réaction. Plusieurs conditions ont été mises au point sur des systèmes encombrés : 4 équiv. *n*-BuLi/TMEDA, 3 équiv. *s*-BuLi/TMEDA, 2 équiv. *t*-BuLi. Ce sont ces dernières conditions que nous avons choisies pour notre système. En effet, la quantité de base ajoutée est la plus faible et permet de limiter la dilution du milieu réactionnel, sachant que la réaction doit avoir lieu dans un milieu très concentré.

b. Essais de couplage par réaction de Shapiro

La réaction de Shapiro est tentée sur l'hydrazone **DB6** avec deux types de conditions réactionnelles (Schéma III-26). Dans les conditions classiques tout d'abord,¹⁴⁷ l'hydrazone est dissoute dans le THF et deux équivalents de *tert*-butyllithium sont ajoutés au milieu réactionnel qui se colore en rouge foncé, ce qui témoigne de la formation du dianion.¹⁴⁸ La température est ensuite brusquement remontée à 0°C ce qui provoque un dégagement gazeux ainsi que la décoloration du milieu en jaune pâle. Enfin, après refroidissement à -78°C , l'aldéhyde **DB17** en solution dans le THF est ajouté. Cependant, à l'issue de la réaction, les seuls produits isolés sont l'alcène **3.9** issu de la réduction de l'anion lithié, ainsi que

¹⁴⁴ Dans notre cas, à cause de la présence du groupe quaternaire en α de l'hydrazone, il n'y a pas de problème de régiosélectivité lors de la deuxième déprotonation. Dans le cas contraire, la déprotonation se déroule en général du côté le moins encombré de l'hydrazone.

¹⁴⁵ Cette réaction requiert des conditions rigoureusement anhydres. Il est conseillé de sécher plusieurs fois l'hydrazone par mélange azéotropique avec le toluène avant de l'engager dans la réaction.

¹⁴⁶ Voir réf. 12.

¹⁴⁷ Ces conditions ont été mises au point par Damien Bourgeois.

¹⁴⁸ Le succès de cette déprotonation nécessite d'opérer en milieu strictement anhydre, avec une hydrazone parfaitement sèche, en ajoutant très précisément 2.1 équiv. de *t*-BuLi (qu'il est donc nécessaire de doser régulièrement). Il faut donc être plus que soigneux lorsqu'on tente une telle réaction. Malgré toutes ces précautions, de nombreuses tentatives ont avorté, immédiatement repérables à la couleur orange et non rouge foncé du milieu. Cette réaction est réellement difficile à mettre en œuvre.

l'aldéhyde **DB17** intact. Afin de diminuer l'encombrement de l'aldéhyde électrophile, nous avons réalisé la réaction avec l'aldéhyde **DB18** ne comportant pas le groupement TMS, dans les conditions 'Cram-chélate' décrites par Kuwajima au cours de la synthèse totale du taxol.¹⁴⁹ L'hydrazone **DB6** est convertie en anion lithié vinylique de la même manière que précédemment. Pendant ce temps, l'hydroxyaldéhyde **DB18** est mis en présence du *t*-BuMgCl, qui déprotone l'hydroxyle tertiaire ce qui permet de chélater les deux fonctionnalités oxygénées de ce composé. Le chélate formé est ensuite cannulé sur l'anion lithié vinylique. Cependant, à la fin de la réaction, les seuls produits isolés sont de nouveau l'alcène **3.9** et l'aldéhyde **DB18**.

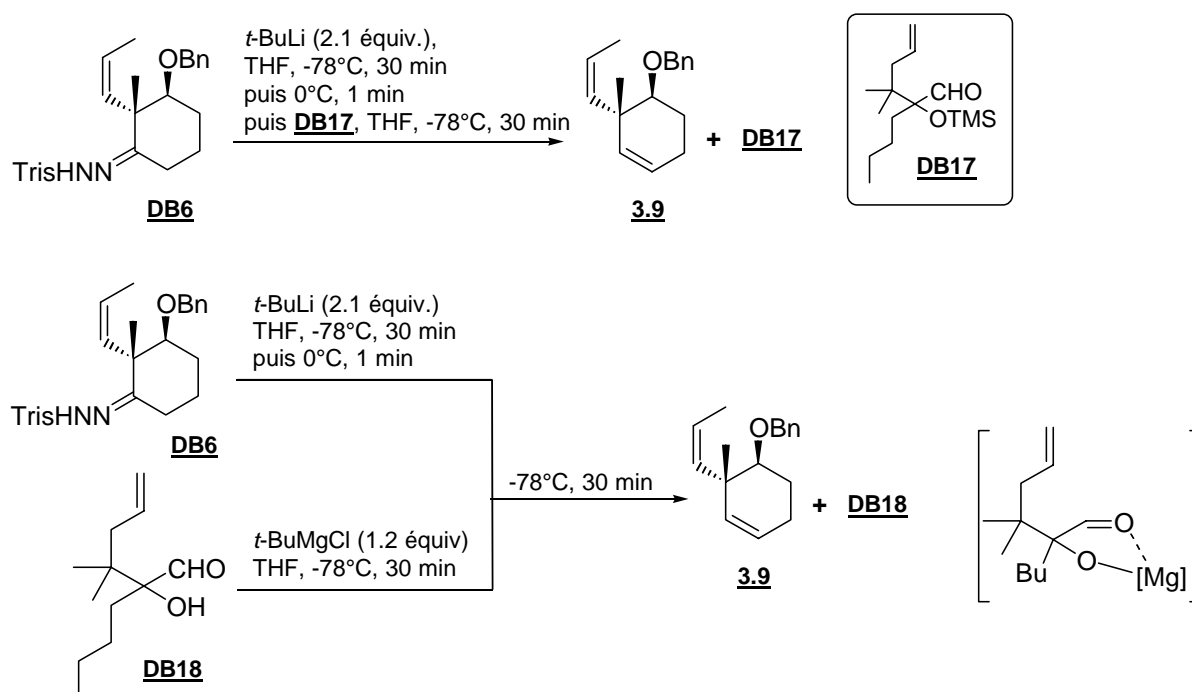


Schéma III-26 : Tentatives de couplage par réaction de Shapiro

Afin de vérifier le bon déroulement de la réaction, l'anion lithié vinylique formé a été piégé par d'autres électrophiles : le benzaldéhyde ainsi que l'aldéhyde **BM9b** (Schéma III-27).¹⁵⁰

¹⁴⁹ Voir ch I page 47. Cette stratégie sera détaillée un peu plus loin : voir ch IV page 158.

¹⁵⁰ En effet, le couplage entre l'hydrazone **DB6** et l'aldéhyde **DB9b** avait été réussi par Damien Bourgeois. Voir Schéma 12 page 100.

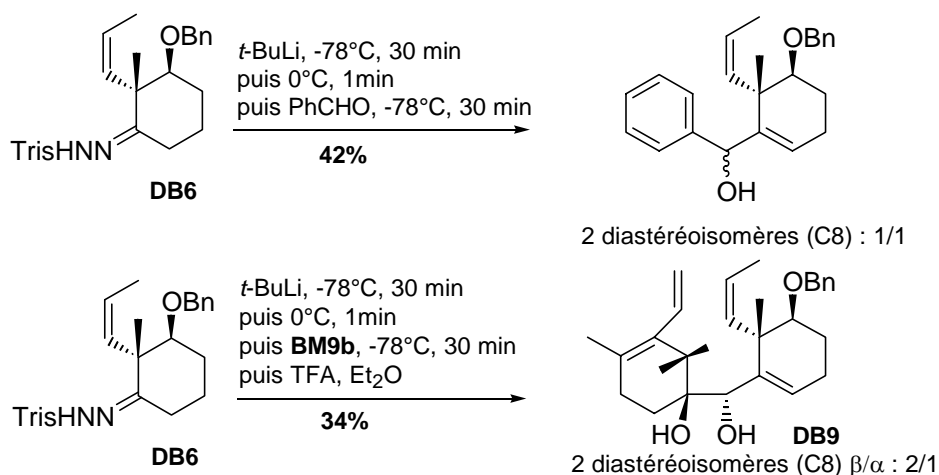


Schéma III-27 : Réactions de Shapiro réussies

Dans les deux cas, le produit désiré a été obtenu avec un rendement correct. Aucune erreur de manipulation ne peut donc expliquer l'échec des réactions de couplages précédentes. L'hypothèse la plus probable est que l'aldéhyde **DB17** est trop encombré pour être approché par l'anion lithié vinylique, ce qui explique que la réaction n'a pas lieu.

La réaction de Shapiro est difficile à mettre en œuvre et donne des résultats peu encourageants. Disposant du triflate d'énol **3.5** issu de la cétone **DB5**, nous avons tenté de réaliser le couplage entre le cycle C et l'aldéhyde représentant le cycle A par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi.

c. La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

La réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi est une méthode permettant la formation de liaisons C-C grâce à l'addition de dérivés organiques de chrome (II) sur des aldéhydes.¹⁵¹ C'est une réaction très tolérante envers un grand nombre de fonctionnalités. Le principe de la réaction est le suivant (Schéma III-28) :¹⁵²

¹⁵¹ Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1037.

Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281.

Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5585.

Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991.

¹⁵² Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.

Nowotny, S.; Tucker, C. E.; Jubert, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2762.

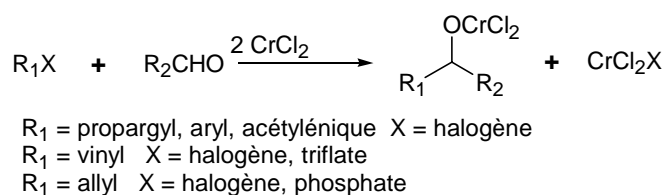


Schéma III-28 : Principe de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Kishi et coll. ont montré que les traces de $NiCl_2$ présentes dans le $CrCl_2$ commercial étaient essentielles pour la réaction.¹⁵³ Le mécanisme est décrit ci-dessous (Schéma III-29).

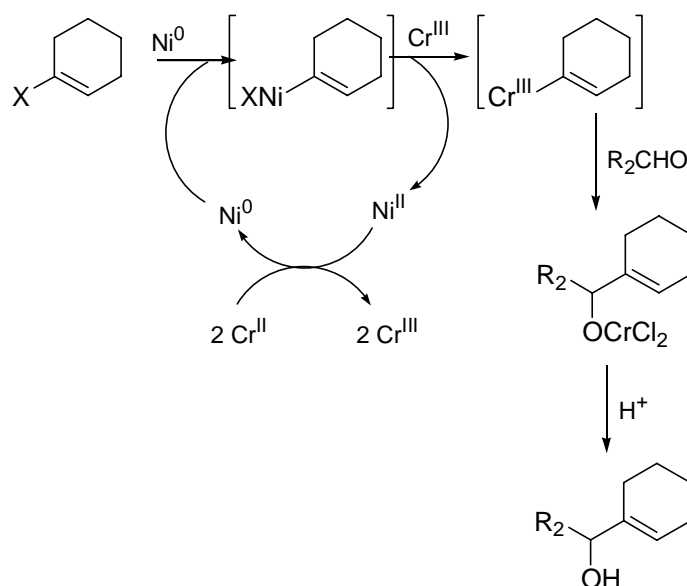


Schéma III-29 : Mécanisme de la réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

En pratique, il est nécessaire d'ajouter au moins quatre équivalents de chlorure de chrome pour réaliser la réaction. Les sels de chrome et de nickel sont cependant très toxiques. Plusieurs versions catalytiques en chrome ont été proposées. Afin de régénérer le Cr^{III} , elles utilisent soit l'électroréduction,¹⁵⁴ soit un métal tel que le manganèse¹⁵⁵ ou l'aluminium.¹⁵⁶

¹⁵³ Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.

¹⁵⁴ Grigg, R.; Putnikovic, B.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6307.

Kurobashi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Tanaka, H.; Torii, S. *Synlett* **1999**, 69.

Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2073.

¹⁵⁵ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.

¹⁵⁶ Kurobashi, M.; Tanaka, M.; Kishimoto, S.; Goto, K.; Tanaka, H.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2785.

d. Essais de couplage par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Le triflate d'énol **3.6** est engagé successivement dans une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi en présence des aldéhydes **DB17** et **DB18**. Pour cela, il est dissout dans le DMSO en présence de 4 équivalents de chlorure de chrome, ainsi que d'une quantité catalytique de chlorure de nickel.

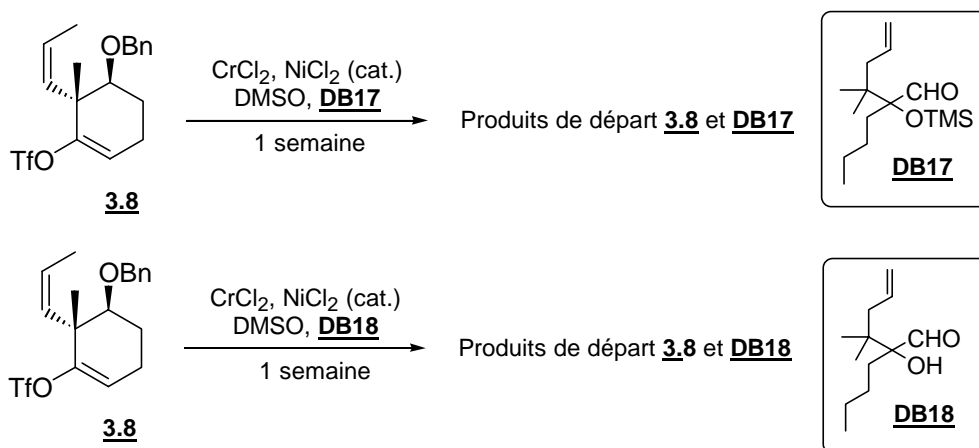


Schéma III-30 : Essais de couplage par réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi

Cependant, à l'issue de la réaction, seuls les produits de départ ont été récupérés. Cela signifie que les dérivés organiques de chrome (II) n'ont pas été formés au cours de la réaction. Nous avons pourtant pris soin d'utiliser le chlorure de chrome commercial le plus pur.¹⁵⁷ Le triflate d'énol **3.6** ne doit pas être suffisamment réactif pour réaliser cette réaction.

¹⁵⁷ Le chlorure de chrome pur doit en effet être de couleur gris pâle. La réaction a été tentée avec un lot de chlorure de chrome acheté chez Aldrich (vert foncé) et un autre en provenance de chez Strem (gris pâle). Nous avons cependant obtenu les mêmes résultats.

III. CONCLUSION

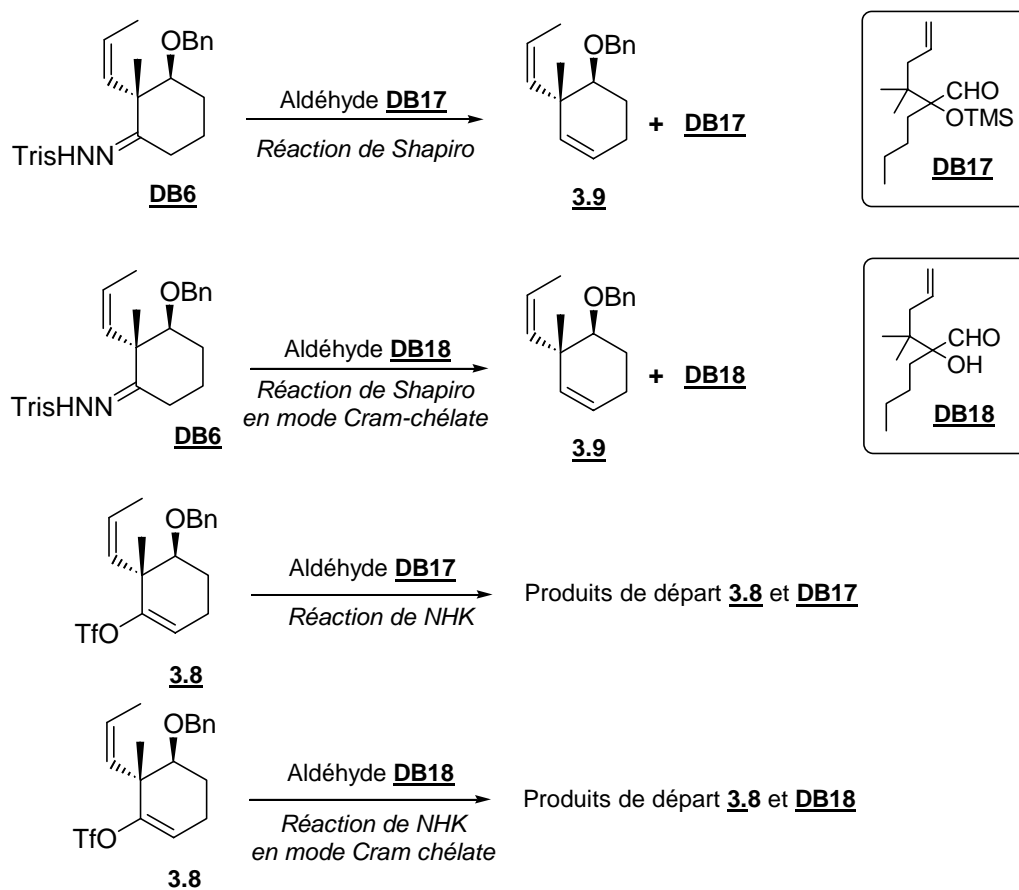


Schéma III-31 : Echec de la première stratégie

Les deux réactions de couplage entre le cycle C et l'aldéhyde représentant le cycle A ne nous ont pas permis d'obtenir les adduits désirés (Schéma III-31). Les réactions envisagées sont de plus plutôt difficiles à mettre en œuvre (boîte à gants pour manipuler le chlorure de chrome, milieu strictement anhydre pour la réaction de Shapiro, hydrazone instable se dégradant au congélateur).

Ces échecs appellent une nouvelle stratégie, qui utiliserait d'autres réactions de couplage et serait suffisamment flexible pour utiliser successivement des composés modèles puis des composés fonctionnalisés nécessaires à la synthèse du tricycle ABC du taxol. Cette nouvelle stratégie est détaillée dans le chapitre suivant.

CHAPITRE IV - DEUXIEME STRATEGIE :
METATHESE ENTRE LES CARBONES C10 ET
C11

I. UNE NOUVELLE RETROSYNTHESE

Suite aux échecs de la stratégie précédente, une nouvelle voie de synthèse devait désormais voir le jour, permettant un accès simple, rapide et modulable aux précurseurs des cycles A et C, de manière à pouvoir tester diverses réactions de couplage entre ces différents composés. De plus, même si Damien Bourgeois a pu obtenir avec succès un système BC modèle, la suite de la synthèse paraît compromise. En effet, les composés bicycliques obtenus par Damien Bourgeois après réaction de métathèse se sont révélés impossibles à oxyder en position allylique C11 par les méthodes courantes (Schéma IV-1). Seule l'oxydation en C5 a lieu. Cette oxydation allylique en C11 est nécessaire à la fermeture du cycle A par réaction d'aldolisation, d'après la rétrosynthèse envisagée.

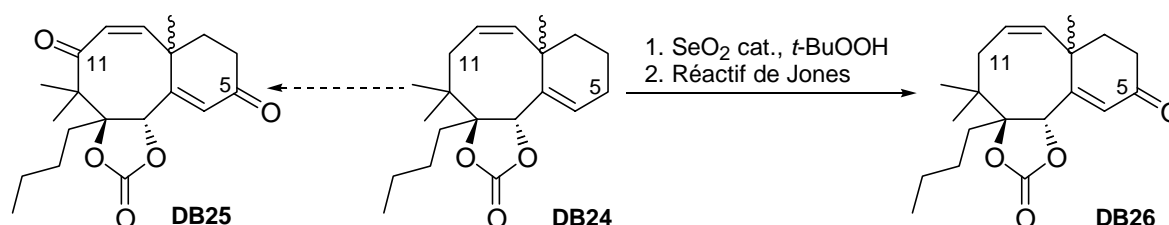


Schéma IV-1: Essais d'oxydation allylique par Damien Bourgeois

Suite à cette dernière observation, une nouvelle rétrosynthèse a été envisagée (Schéma IV-2), et la modification principale est la fermeture du cycle B entre les carbones C10 et C11. Cela revient donc à 'décaler' la réaction de métathèse d'une liaison, ce qui nous paraissait particulièrement intéressant d'un point de vue méthodologique. La double liaison étant installée entre C10 et C11, une oxydation de cette liaison par réaction de dihydroxylation permettrait d'installer les deux fonctionnalités oxygénées en C10 et C11.

Nous proposons donc de réaliser une synthèse formelle du taxol ayant pour cible l'intermédiaire **4.1** qui a été préparé par Holton lors de sa synthèse totale du taxol.¹⁵⁸ Suite aux travaux de Benoît Muller et Damien Bourgeois, la première déconnexion correspond à l'ouverture du cycle A pour donner le composé **4.2**. La fermeture du cycle A serait réalisée par une réaction d'aldolisation entre deux fonctions cétones, l'une portée par une chaîne alkyle fixée en C1, l'autre placée sur le cycle B en position C11. Cette dernière, ainsi que la fonctionnalité oxygénée placée en position C10, serait installée par une réaction de dihydroxylation de la double liaison issue de la réaction de métathèse. Suite à cette réaction

¹⁵⁸ Voir le composé **HO18**, ch I, page 31.

de dihydroxylation, la fonctionnalité la moins encombrée, donc la plus éloignée du groupement *gem*-diméthyle, serait protégée, et la seconde oxydée en cétone pour permettre la réaction d'aldolisation. La réaction de métathèse cyclisante pour donner **4.3** aurait donc lieu à partir du triène **4.4**, et fermerait le cycle B entre les carbones C10 et C11.

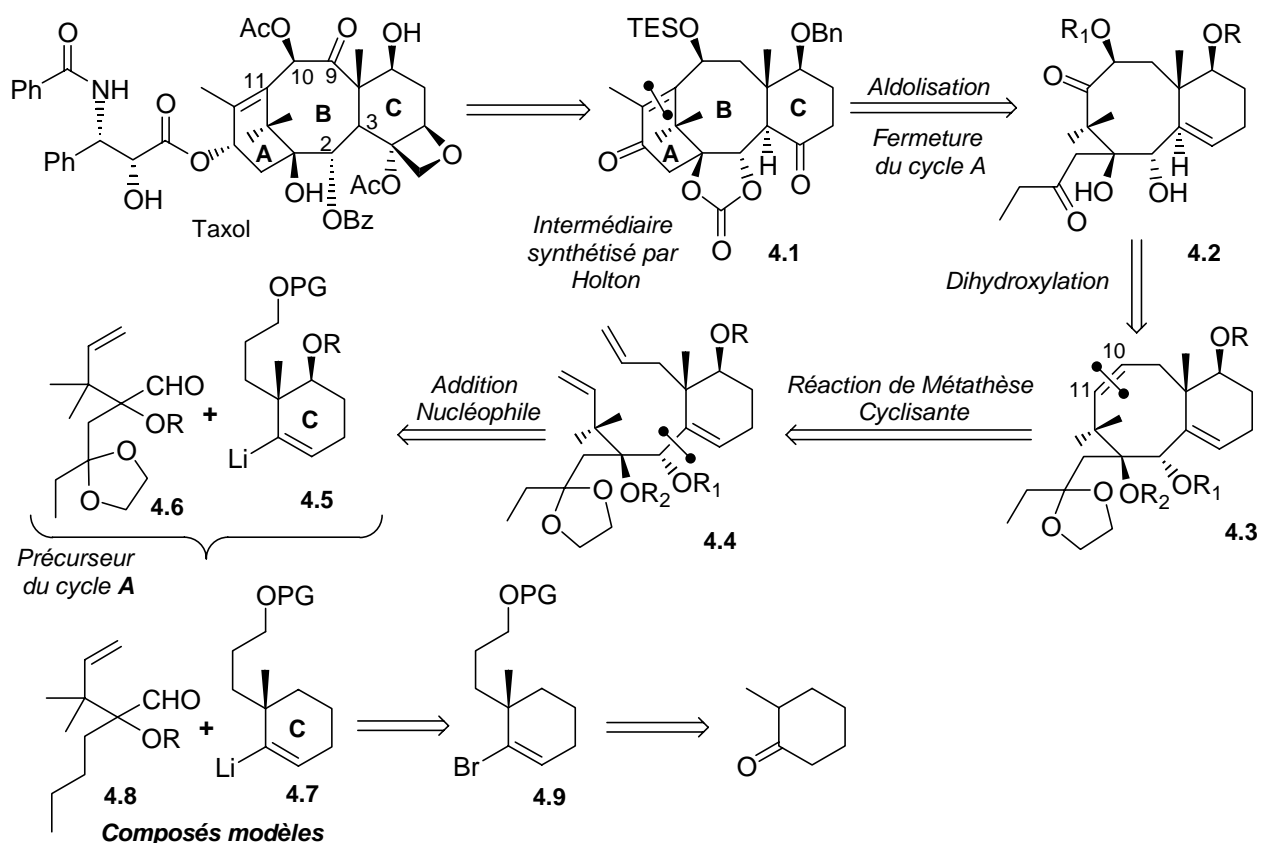


Schéma IV-2 : Nouvelle rétrosynthèse : fermeture du cycle B entre C10 et C11

Le triène **4.4** serait obtenu par une réaction d'addition nucléophile de type Shapiro entre le cycle C **4.5** dont la double liaison allylique est masquée sous la forme d'un alcool protégé¹⁵⁹ et le précurseur linéaire **4.6** représentant le cycle A. Le composé **4.6** est particulièrement encombré. Il possède trois centres quaternaires dont deux sont voisins. Il est donc dans un premier temps modélisé par l'aldéhyde **4.8** qui ne comporte pas de fonction cétone protégée, mais une simple chaîne butyle correspondant à la même longueur et qui symbolise donc une partie de l'encombrement stérique de la 'vraie' chaîne. De la même

¹⁵⁹ En effet, nous avons déjà démontré qu'en présence de protons allyliques, la réaction de Shapiro ne se produit pas. Schiltz, S. *Rapport de DEA*, Ecole Polytechnique, **2002**.

manière, dans un souci de rapidité de préparation des précurseurs, le composé **4.5** est modélisé par le précurseur **4.7**, qui ne comporte pas la fonctionnalité oxygénée en C7.¹⁶⁰

De plus, nous avons déjà exposé les difficultés liées à la réaction de Shapiro. C'est en effet une réaction qui est peu reproductible, car le dianion nécessaire au déroulement de la réaction est difficile à générer à partir de la triisopropylbenzènesulfonylhydrazone correspondante. Nous avons alors choisi d'utiliser une réaction d'échange halogène-métal à partir d'un composé bromé vinylique **4.9** pour former le dérivé lithié vinylique. Celui-ci serait ensuite soumis à une réaction d'addition nucléophile sur l'aldéhyde **4.8**, pour permettre la création de la liaison C2-C3. Le composé **4.9** serait préparé à partir de la méthylcyclohexanone.

¹⁶⁰ Cependant il a été montré que l'absence de cette fonctionnalité ne modifie pas l'activité du taxol (voir le paragraphe Relations Structure-Activité ch I, page 25).

II. PREPARATION DES ALDEHYDES REPRESENTANT LE CYCLE A

1. Préparation de l'aldéhyde modèle 4.8

Tout comme l'aldéhyde **DB17** dans le chapitre III, l'aldéhyde **4.8** possède deux centres quaternaires voisins, ainsi qu'une fonction hydroxyle en α de la fonction carbonyle. Sa préparation s'inspire donc fortement des travaux réalisés précédemment au laboratoire sur ce type de composés. Les dernières étapes de synthèse sont les mêmes que précédemment : une cétone judicieusement choisie subit une homologation par le TMSCN et la cyanhydrine obtenue est ensuite réduite en aldéhyde.

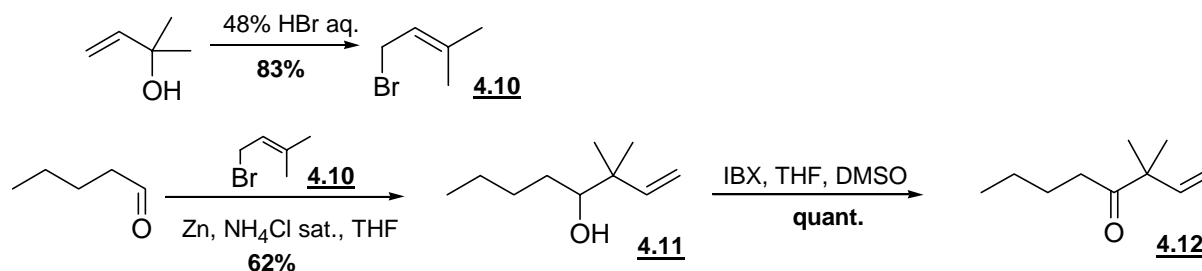


Schéma IV-3 : Préparation de la cétone **4.12**

Le 1-bromo-2-méthylbut-2-ène **4.10** est tout d'abord fraîchement préparé à partir du 2-méthylbut-3-én-2-ol, ce qui permet de garantir un produit de départ d'une plus grande pureté que celle du produit commercial (Schéma IV-3).¹⁶¹ Le composé bromé **4.10** est ensuite mis en réaction avec le valéraldéhyde et l'addition se produit par un mécanisme de type Barbier en présence de zinc métallique. La réaction s'effectue dans des conditions de transfert de phase, puisque le milieu biphasique est divisé entre THF et une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium.¹⁶² Le mécanisme de cette réaction est encore incertain. Les composés organozinciques réagissant d'ordinaire violemment avec l'eau mais on peut supposer un processus impliquant un transfert monoélectronique à la surface du métal. Cependant il est possible d'imaginer un état de transition à six centres permettant d'expliquer

¹⁶¹ Vani, P. V. S. N.; Chida, A. S.; Srinivasan, R.; Chandrasekharam, M.; Singh, A. K. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 219.

¹⁶² Ces conditions sont décrites comme étant particulièrement efficaces pour cette réaction : Pétrier, C.; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 12.

la sélectivité de la réaction (Schéma IV-4). En supposant que le zinc joue également le rôle d'acide de Lewis, il se coordonne sur la fonction carbonyle, et le produit obtenu est alors le produit cinétique correspondant à l'état de transition à six centres, de plus basse énergie.

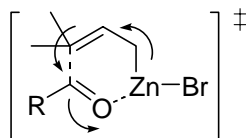


Schéma IV-4 : Explication de la sélectivité de la réaction de Barbier

L'alcool **4.11** obtenu peut être purifié par distillation ou par chromatographie sur gel de silice. Il est ensuite oxydé en cétone par l'IBX dans des conditions classiques (mélange de solvants THF / DMSO). La cétone **4.12** est obtenue avec un rendement quasi-quantitatif.

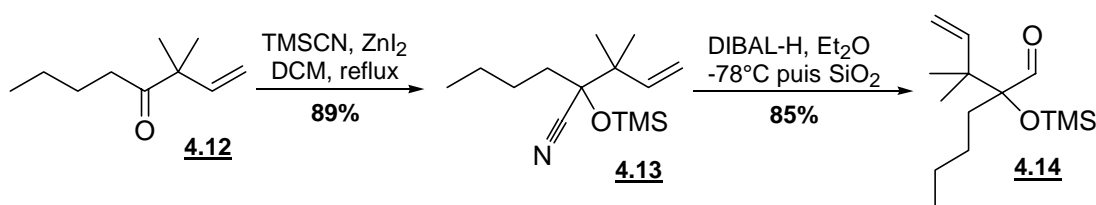


Schéma IV-5 : Préparation de l'aldéhyde **4.14**

La cétone **4.12** est tout d'abord transformée en cyanhydrine **4.13** par action du TMSCN en présence d'une quantité catalytique de diiodure de zinc, qui joue le rôle d'acide de Lewis (Schéma IV-5). Cette cyanhydrine peut être engagée immédiatement dans la suite des réactions, après avoir été simplement filtrée sur une petite quantité de silice. Cependant nous l'avons tout de même isolée en quantité suffisante afin de bien la caractériser. La transformation suivante qui conduit à l'aldéhyde **4.14** commence par la réduction de la fonction nitrile de **4.13** en imine par le DIBAL-H. A la fin de la réaction, le milieu est neutralisé à l'acétate d'éthyle, la phase organique est diluée par une grande quantité d'éther et de la silice est ensuite ajoutée. Après une nuit au repos au congélateur, l'imine est entièrement hydrolysée en aldéhyde **4.14**, lequel est récupéré après filtration de la silice et purification par chromatographie sur gel de silice. Fait surprenant, nous n'avons jamais observé la déprotection partielle du groupement TMS de l'aldéhyde au cours de cette séquence de réactions. Cette déprotection avait en effet été observée dans le cas de l'aldéhyde très similaire **DB17** qui ne diffère pourtant que par un groupement CH_2 en α de la double liaison terminale. Il est à noter que la réduction des nitriles a également été faite avec le

même lot de DIBAL-H, puis les mêmes conditions ont été appliquées lors de l'hydrolyse des imines. Ceci nous permet alors d'indiquer que ces deux aldéhydes, bien qu'étant très proches, n'ont pas le même comportement d'un point de vue réactionnel.

Il est cependant très facile d'obtenir l'aldéhyde déprotégé **4.15**, en utilisant des conditions de déprotection acides : en solution dans le mélange HF/MeCN, la déprotection s'effectue en quelques heures à température ambiante (Schéma IV-6). L' α -hydroxyaldéhyde **4.15** obtenu est stable sous forme de monomère.¹⁶³

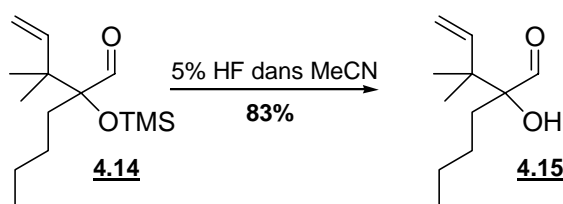


Schéma IV-6 : Déprotection de l'aldéhyde 3.14

2. Préparation de l'aldéhyde fonctionnalisé 4.6¹⁶⁴

a. Rétrosynthèse

Lorsque la voie de synthèse du bicyclic BC nous a paru prometteuse, nous nous sommes attachés à préparer l'aldéhyde fonctionnalisé **4.6**, qui pouvait par la suite nous permettre d'aborder dans la préparation du tricyclic ABC. Le cycle C étant préparé de manière énantiosélective,¹⁶⁵ nous proposons une synthèse énantiosélective de cet aldéhyde. La rétrosynthèse est bien sûr inspirée de travaux précédents (voir paragraphe précédent).

¹⁶³ Ce type d' α -hydroxyaldéhyde peut dimériser très facilement. Kuwajima avait ainsi pu observer la dimérisation des aldéhydes **KU22**, **KU23** et **KU24** (voir chI page 45).

¹⁶⁴ L'ensemble de ces travaux ont été réalisés sous ma supervision par Matthias Huber, étudiant de l'ETH Zürich qui effectuait un stage en laboratoire dans le cadre d'un programme Erasmus. Je le remercie vivement pour sa participation à mes travaux de thèse.

¹⁶⁵ Voir le paragraphe III de ce chapitre.

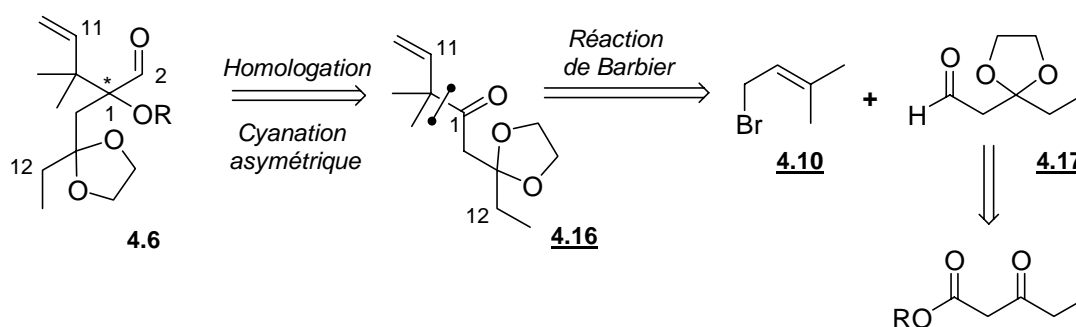


Schéma IV-7 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde fonctionnalisé 3.6

La dernière étape correspond de nouveau à l'homologation de la cétone **4.16** (Schéma IV-7), qui cette fois doit être réalisée de manière asymétrique.¹⁶⁶ La cétone **4.16** serait obtenue en deux étapes mettant en jeu une réaction de Barbier entre le composé bromé **4.10** et l'aldéhyde **4.17** suivie d'une oxydation de l'alcool secondaire obtenu. L'aldéhyde **4.17** peut être obtenu également en deux étapes, à partir de l'ester méthylique du 3-oxovalérate par exemple.

b. La réaction de cyanation asymétrique des cétones

Les cyanhydrines obtenues par la réaction de cyanation des cétones sont des composés pouvant être transformés en de nombreux composés polyfonctionnalisés. La stratégie classique pour préparer une cyanhydrine consiste à ajouter le groupement nitrile sur une fonction carbonyle. Ces réactions ont été réalisées de manière énantiosélective en utilisant en premier lieu des méthodes enzymatiques,¹⁶⁷ jusqu'à ce que des catalyseurs spécifiques à cette réaction eut été développés.

La source de cyanure est le plus souvent le TMS-CN. Il permet d'obtenir la cyanhydrine directement sous la forme de l'éther silylé correspondant. Ce composé est particulièrement stabilisé par la force de la liaison Si-O, ce qui permet de déplacer l'équilibre de la réaction vers les produits, et donc d'empêcher la racémisation de la cyanhydrine. Cependant c'est un composé cher,¹⁶⁸ extrêmement toxique et volatil, si bien qu'il ne peut être utilisé que sur de

¹⁶⁶ Voir le paragraphe suivant.

¹⁶⁷ Sugai, T.; Kakeya, H.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4643.

Effenberg, F.; Roos, J. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 11, 1085.

¹⁶⁸ Chez Aldrich : 97€ pour 25g.

petites échelles. D'autres sources alternatives de cyanure sont maintenant utilisées, comme le KCN,¹⁶⁹ la cyanhydrine de l'acétone¹⁷⁰ ou les cyanoformates.¹⁷¹

Le premier exemple de cyanation asymétrique est décrit par Choi et coll. en 1997,¹⁷² d'après les travaux effectués par de Vries.¹⁷³ Ils utilisent un catalyseur au titane sous haute pression, ce qui permet de déplacer l'équilibre de la réaction vers la cyanhydrine (Schéma IV-8). La cyanhydrine de l'acétophénone est ainsi obtenue avec un très bon rendement et un excès énantiomérique encourageant.

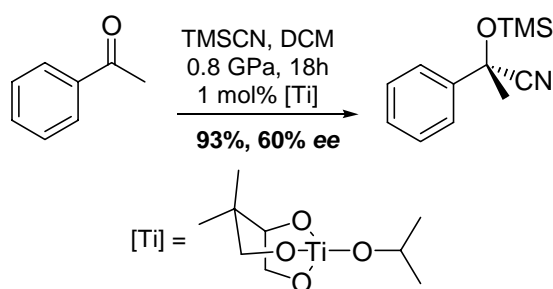


Schéma IV-8 : Premiers résultats de Choi et coll.

La réaction de cyanation asymétrique des cétones est donc possible, mais des conditions de pression élevée doivent être employées, ce qui limite l'intérêt de cette réaction. Cependant, un certain nombre de catalyseurs permettant de réaliser cette transformation de manière asymétrique dans des conditions beaucoup plus douces a été développé par la suite. Il s'agit en général d'acides ou de bases de Lewis chiraux.

Par exemple, la première étape de la synthèse de la fostriécine rapportée par le groupe de Shibasaki¹⁷⁴ correspond à la cyanation asymétrique de la cétone **4.18** (Schéma IV-9). La cyanhydrine **4.19** est obtenue avec un excellent rendement et un très bon excès énantiomérique dans des conditions très douces, en présence de 5 mol% de catalyseur au titane.

¹⁶⁹ Belokon, Y. N.; Gutnov, A. V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Lesovoy, D. E.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; North, M. *Chem. Commun.* **2002**, 244.

Belokon, Y. N.; Carta, P.; Gutnov, A. V.; Maleev, V.; Moscalenko, M. A.; Yashkina, L. V.; Ikonnikov, N. S.; Voskoboev, N. V.; Khrustalev, V. N.; North, M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3301.

¹⁷⁰ Ooi, T.; Takaya, K.; Miura, T.; Ichikawa, H.; Maruoka, K. *Synlett* **2000**, 1133.

Ooi, T.; Miura, T.; Takaya, K.; Ichikawa, K.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 867.

¹⁷¹ Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Najera, C.; Saa, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, 14, 197.

¹⁷² Choi, M. C. K.; Chan, S. S.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6669.

¹⁷³ Callant, D.; Stanssens, D.; de Vries, J. G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, 4, 185.

¹⁷⁴ Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 733.

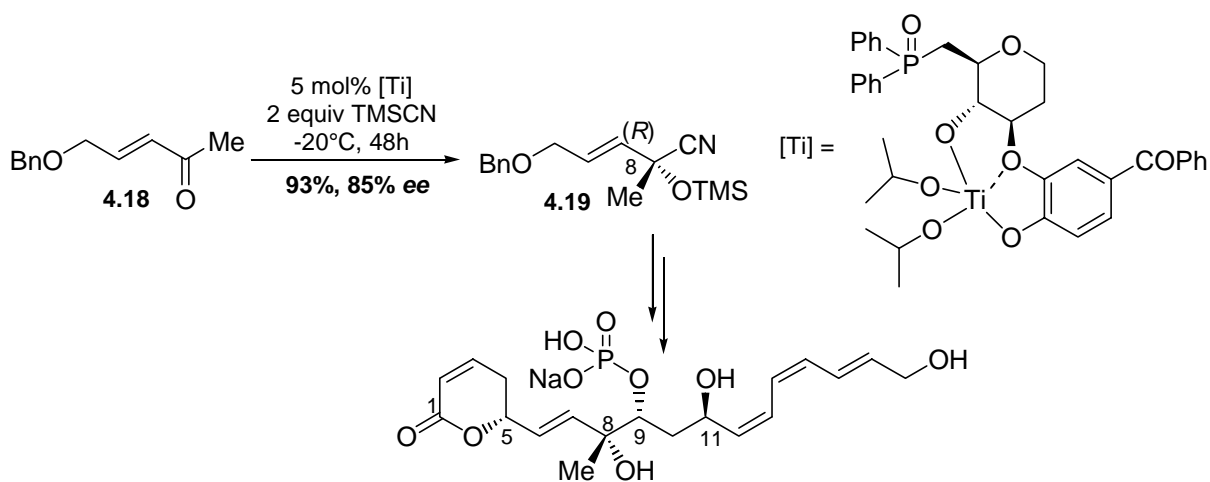


Schéma IV-9 : Synthèse de la fostriécine par Shibasaki et coll.

L'énantiosélectivité de la réaction peut être expliquée par un mécanisme de double activation :¹⁷⁵ le titane et l'oxygène de l'oxyde de phosphine activent à la fois la cétone et le TMSCN, en jouant le rôle d'acide et de base de Lewis (Schéma IV-10). La cétone se coordonne sur le titane du même côté que l'oxyde de phosphine, car le groupement catéchol substitué par le groupe benzyle encombre l'autre face du catalyseur.

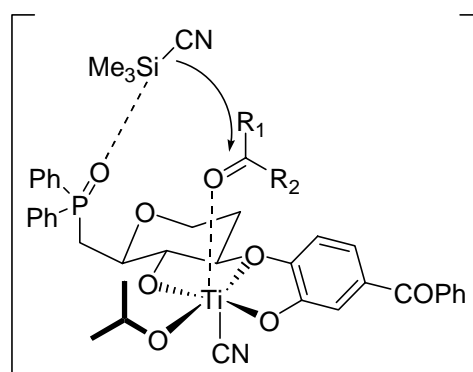


Schéma IV-10 : Mécanisme de cyanation en présence du catalyseur [Ti] de Shibasaki.

Le catalyseur au titane est récupéré à 95% après la purification du produit sur gel de silice, et peut être réutilisé plusieurs fois sans perte d'activité. La cyanhydrine **4.19** est ensuite réduite en diol, et la fostriécine est obtenue après une vingtaine d'étapes.

Les bases de Lewis chirales peuvent également être employées pour la réaction de cyanation asymétrique. Après un premier « screening » ayant montré que le DABCO pouvait

¹⁷⁵ Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7412.
Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 691.

catalyser la cyanosilylation des cétones, le groupe de Deng a entrepris d'étudier l'effet des amines tertiaires chirales, en particulier dérivées des alcaloïdes de la cinchonine.¹⁷⁶ Il s'agit donc d'une catalyse organique, en présence d'une base de Lewis, ce qui signifie que la réaction tolère la présence de groupements sensibles aux conditions acides, comme par exemple un groupement acétal.

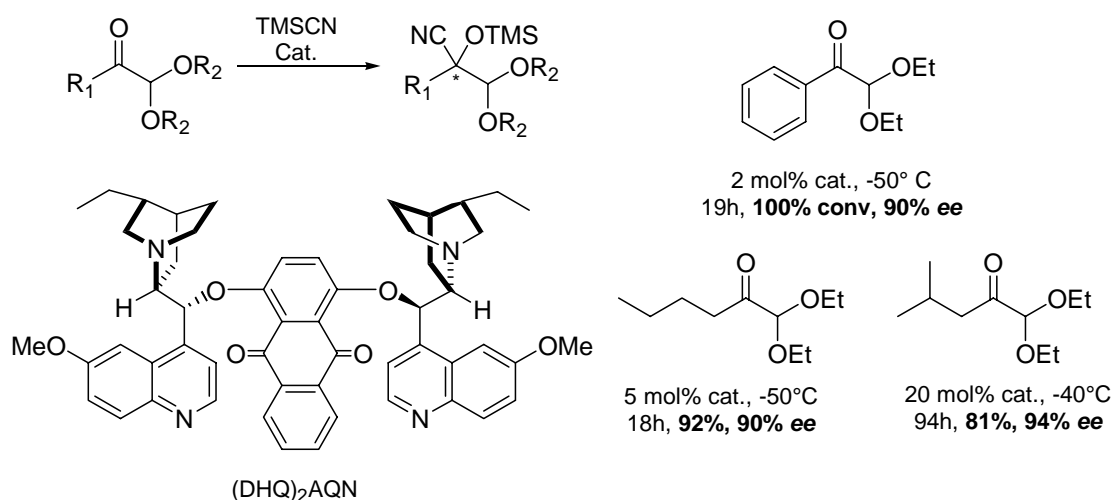


Schéma IV-11 : Résultats de Deng et coll.

Le catalyseur $(DHQ)_2AQN$ s'est révélé le plus efficace pour la cyanation asymétrique d' α,α -dialcoxycétones (Schéma IV-11). La présence du groupement acétal est particulièrement intéressante, tout d'abord par la fonction carbonyle qu'il masque, mais également parce qu'en position α , il augmente l'électrophilicité de la cétone, la rendant plus réactive par rapport à une cyanation énantiosélective nucléophile. Les résultats sont remarquables. Les cétones aromatiques, aliphatiques ou encombrées sont transformées en cyanhydrines avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.

Comme le montre le cycle catalytique de la réaction proposé par les auteurs (Schéma IV-12), l'énantiosélectivité de la réaction peut provenir de l'addition énantiosélective de l'ion cyanure à partir du complexe chiral **A** formé entre le TMSCN et l'amine tertiaire chirale.

¹⁷⁶ Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195.

Tian, S.-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900.

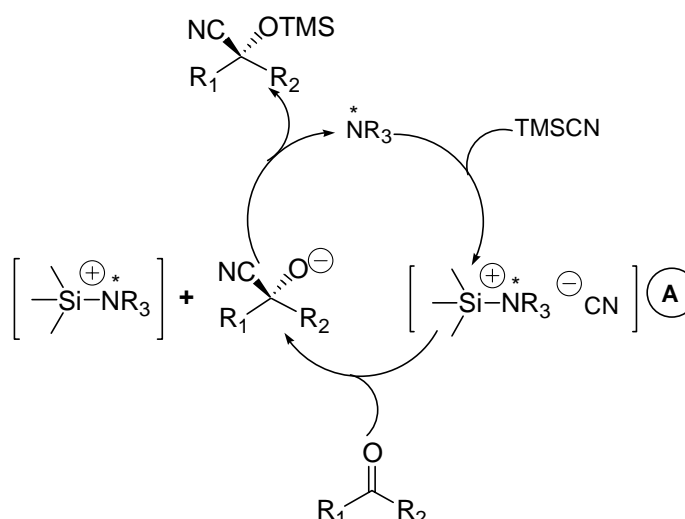


Schéma IV-12 : Cycle catalytique proposé par Deng et coll.

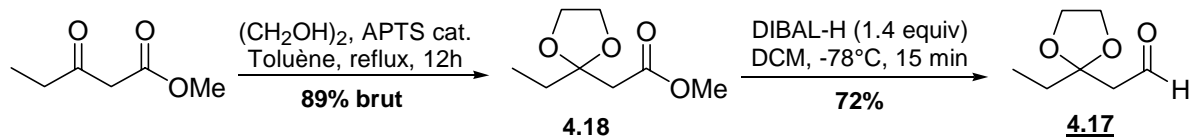
Ce système catalytique est particulièrement intéressant car il permet d'obtenir des excès énantiomériques remarquables, même dans le cas de cétones aliphatiques ou encombrées. Il nécessite l'application de conditions très douces pendant la réaction. La tolérance des fonctions de type acétal est également extrêmement pertinente pour notre synthèse.

c. Synthèse de l'aldéhyde 4.6

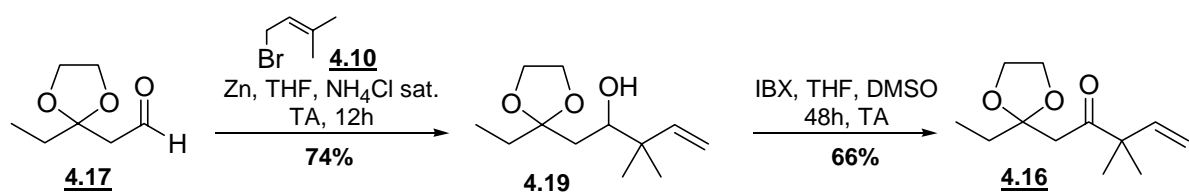
La première étape de la synthèse correspond à la protection sous forme d'acétal de la fonction cétone de l'ester méthylique du 3-oxovalérate (Schéma IV-13). Cette protection a lieu de façon classique, en présence d'une quantité catalytique d'APTS.¹⁷⁷ Cette réaction a pu être réalisée sur 20 g d'ester. Le produit brut obtenu est suffisamment pur pour être utilisé sans purification. La fonction ester est ensuite réduite en aldéhyde en une seule étape, en utilisant les conditions mises au point par Davis et coll.¹⁷⁸ La réaction est menée dans le dichlorométhane afin de réduire l'activité du DIBAL-H et ainsi d'empêcher la formation de l'alcool primaire correspondant. L'aldéhyde **4.17** est obtenu après quinze minutes de réaction avec un rendement de 72%.

¹⁷⁷ Langer, P. *Synlett* **2001**, 523.

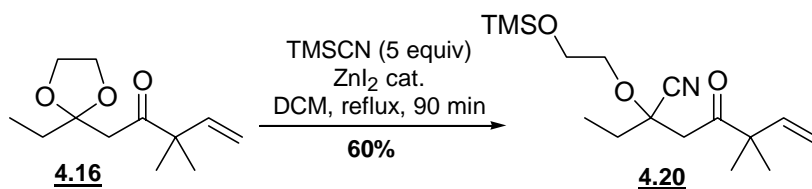
¹⁷⁸ Davies, F. A.; Zhang, H. G.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 759.

Schéma IV-13 : Préparation de l'aldéhyde **4.16**

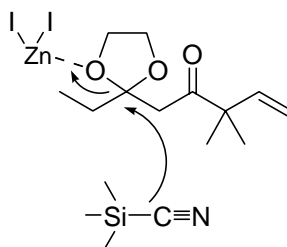
L'aldéhyde **4.17** subit ensuite la même séquence de réaction que le valéraldéhyde dans la synthèse de l'aldéhyde modèle **4.14** (paragraphe précédent) (Schéma IV-14). La réaction de Barbier avec le composé bromé **4.10** fournit l'alcool **4.19** avec un bon rendement. L'oxydation de cet alcool par l'IBX donne accès à la cétone **4.16** avec un rendement de 66%. Il faut remarquer que le temps de réaction est beaucoup plus long que lors de la préparation de l'aldéhyde modèle, ce qui est vraisemblablement dû à un plus grand encombrement stérique en β de la cétone par le groupement acétal.

Schéma IV-14 : Préparation de la cétone **4.15**

Le premier essai de cyanosilylation de la cétone **4.16** est effectué en utilisant les conditions 'classiques' d'après les travaux antérieurs au laboratoire : en présence de TMSCN et d'une quantité catalytique de diiodure de zinc (Schéma IV-15). La réaction est plutôt rapide, cependant le produit formé n'est pas la cyanhydrine désirée mais serait la cétone **4.20**.

Schéma IV-15 : Premier essai de cyanosilylation de la cétone **4.15**

La formation de cette cétone pourrait s'expliquer par le fait que le diiodure de zinc se coordonne préférentiellement à l'un des oxygènes de l'acétal plutôt qu'au groupement carbonyle (Schéma IV-16).

Schéma IV-16 : Mécanisme de formation de la cétone **4.20**

S'inspirant alors des travaux de Deng et coll.,¹⁷⁶ nous avons choisi de tenter cette réaction en présence d'une base de Lewis, le DABCO (Schéma IV-17). En utilisant les conditions développées par Deng et coll., le nitrile **4.21** est obtenu avec un rendement encourageant.

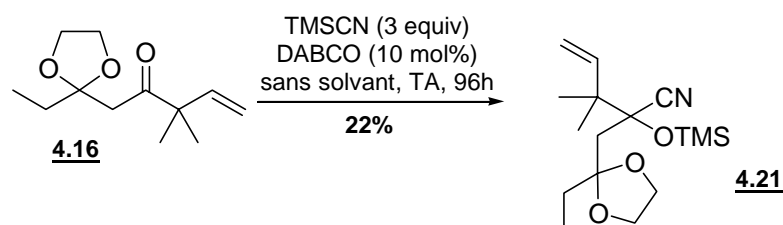


Schéma IV-17 : Premier essai en présence d'une base de Lewis

La réaction est toutefois menée sur toute petite échelle, puisqu'elle doit se dérouler dans le TMS-CN. Ce résultat confirme que l'utilisation d'une base de Lewis comme catalyseur pour cette réaction est tout à fait compatible avec la présence de l'acétal. Ce résultat étant prometteur, nous avons choisi d'utiliser une base de Lewis chirale, la (DHDQ)₂AQN développée par Deng et coll. (Schéma IV-18). Le premier essai est très surprenant : la cyanhydrine déprotégée **4.22** est obtenue avec un rendement de 37%.

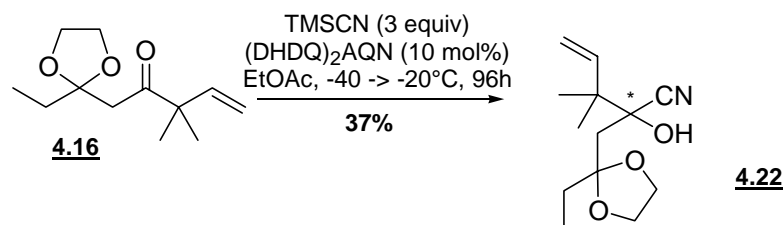


Schéma IV-18 : Essai de cyanation énantiosélective

Le catalyseur a été commandé chez Aldrich et utilisé brut pour cet essai. Il semble donc qu'il subsiste des traces d'acidité dans le catalyseur, ce qui expliquerait la déprotection du groupement TMS. Le rendement de la réaction reste encourageant. Cependant, lors de la

vérification du pouvoir rotatoire de la molécule, une valeur nulle a été trouvée. Nous avons donc obtenu un mélange racémique lors de la formation de la cyanhydrine **4.22**. Cela peut s'expliquer par le fait que les traces d'acide(s) du catalyseur ont catalysé la réaction, et non pas le catalyseur lui-même. Afin de vérifier cette hypothèse, le catalyseur est purifié, lavé plusieurs fois afin de le neutraliser, et séché plusieurs heures. Utilisé dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, ce catalyseur purifié est quasi inefficace : après quatre jours de réaction, 10 % seulement de conversion de la cétone de départ peuvent être observés.

Ce catalyseur n'est donc pas adapté à notre système, qui est particulièrement encombré. Plutôt que d'effectuer un « screening » de catalyseurs, trop long et trop coûteux, nous avons choisi d'optimiser les conditions de la réaction en utilisant le DABCO comme base de Lewis, puisque ce sont les résultats les plus prometteurs que nous ayons obtenus. Nous obtiendrons donc l'aldéhyde **3.6** sous la forme d'un mélange racémique, tout comme l'aldéhyde modèle **4.14** préparé précédemment.

Après optimisation des conditions, la cyanhydrine désirée **4.21** est obtenue avec un rendement de 54% fortement amélioré (rendement corrigé de 90%) (Schéma IV-19). Nous avons choisi de mener la réaction dans le 1,2-dichloroéthane, afin de porter le milieu réactionnel au reflux, mais pas au reflux du TMSCN. Le DABCO est ajouté en quantité importante (0.5 équiv), puisque c'est un réactif peu coûteux. La réaction est très lente et nécessite parfois le rajout de TMSCN qui a tendance à s'évaporer. Cette réaction doit bien entendu être réalisée sous une hotte bien ventilée, avec la vitre baissée au maximum, afin d'éviter toute vapeur de TMSCN éventuelle. De même, lors du 'work-up' de la réaction (évaporation des solvants puis chromatographie sur gel de silice), des précautions particulières doivent être prises (piège NaOCl/NaOH sur l'évaporateur rotatif, faire la colonne sous la hotte guillotine baissée). Cette réaction a tout de même été réalisée sur plus d'un gramme de cétone, en présence de 17 mL de TMSCN, sans problème.

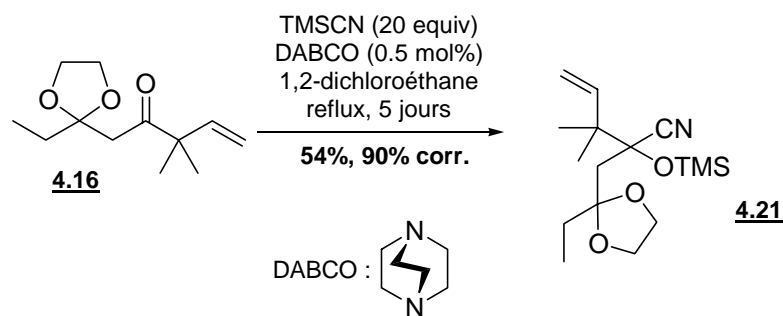


Schéma IV-19 : Conditions optimisées pour la préparation de la cyanhydrine **4.20**

La cyanhydrine **4.21** est ensuite réduite afin d'obtenir l'aldéhyde désiré (Schéma IV-20). Les conditions de cette réaction n'ont pas été optimisées ; nous avons simplement repris les conditions mises au point précédemment par Damien Bourgeois et utilisées sur plusieurs aldéhydes.

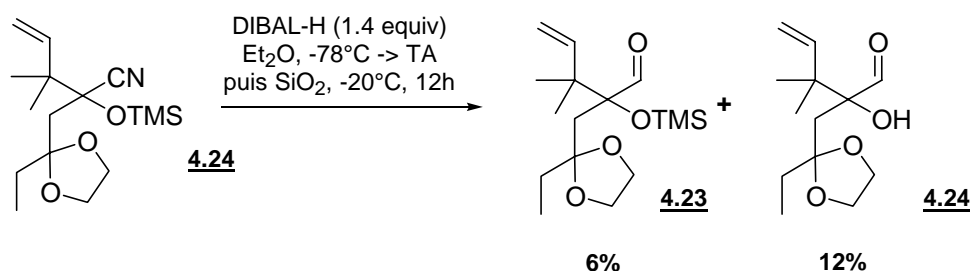


Schéma IV-20 : Réduction de la cyanhydrine **4.20**

L'aldéhyde désiré **4.23** est obtenu avec un très faible rendement, ainsi que l'aldéhyde déprotégé **4.24**. Les conditions d'hydrolyse de l'imine ne sont sans doute plus adaptées à notre substrat.

Un aldéhyde modèle pour le cycle A a donc été préparé en quelques étapes extrêmement performantes. De plus, une première approche vers un aldéhyde fonctionnalisé racémique a été étudiée. La dernière étape – pas encore optimisée – semble cependant poser problème. La stratégie adoptée pour la préparation de cet aldéhyde fonctionnalisé serait peut-être à revoir.¹⁷⁹

¹⁷⁹ Voir le paragraphe VI de ce chapitre : Conclusion et Perspectives.

III. PREPARATION DU CYCLE C

La cible choisie comme précurseur du cycle C est le composé bromé vinylique **4.9** d'après la rétrosynthèse décrite au paragraphe I. D'après la littérature, il existe deux manières principales de préparer un composé bromé vinylique : partant de la cétone correspondante, celle-ci peut-être transformée en hydrazone simple, puis dégradée dans les conditions décrites par Barton pour donner accès au composé bromé vinylique désiré. La cétone de départ peut également être transformée en vinyl triflate qui subit un premier échange avec un composé d'étain, puis un deuxième pour donner le composé bromé vinylique désiré.

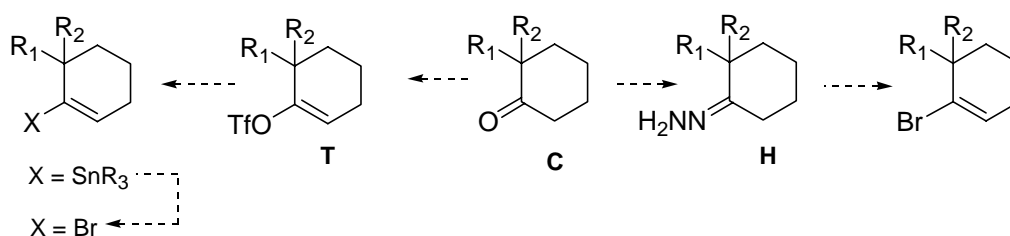


Schéma IV-21 : Préparation d'un composé bromé vinylique

La première étape de notre synthèse du cycle C est donc la préparation de la cétone C correspondant à notre système.

1. Préparation de la cétone C, précurseur du cycle C

Il existe dans la littérature une méthode simple, efficace et peu coûteuse, permettant de réaliser l'alkylation de la 2-méthylcyclohexanone en position 2, de manière stéréosélective. Bien que notre objectif initial ne soit pas de réaliser une synthèse énantiosélective, il aurait été dommage de ne pas tirer profit de tous les avantages de cette transformation.

Il s'agit d'une méthode développée par le groupe de d'Angelo, qui nous permet de réaliser l'alkylation énantiosélective de la 2-méthylcyclohexanone par l'acrylate de méthyle (Schéma IV-22).¹⁸⁰ La cétone est tout d'abord transformée en imine chirale **4.25** par réaction avec la (*R*)-phényléthylamine. L'imine **4.25** est simplement purifiée par distillation. Elle est très stable et peut être stockée plusieurs mois au congélateur sous argon sans se dégrader. Elle

¹⁸⁰ Cavé, C.; Desmaële, D.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4361.

d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 459.

Jung, M. E.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2113.

est ensuite placée en solution pendant une semaine dans l'acrylate de méthyle. L'imine **4.25** s'additionne simplement *via* l'énamine sur l'acrylate de méthyle suivant un mécanisme de type Michael. Une hydrolyse acide permet de récupérer le cétoester **4.26** sous la forme d'un composé optiquement actif avec un rendement de 54% pour les deux étapes. Une augmentation de la durée de la réaction ne permet pas d'augmenter ce rendement.

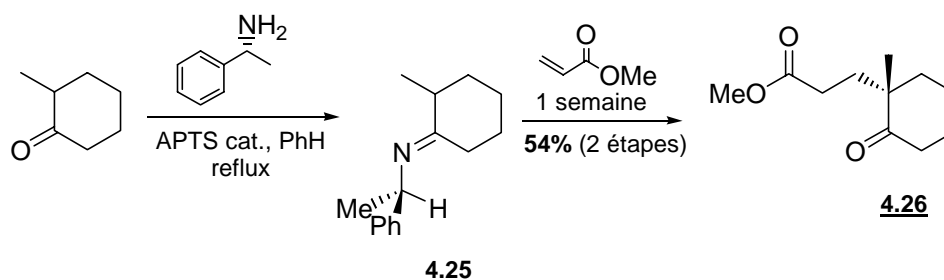


Schéma IV-22: Préparation du cétoester **4.26**

En solution, l'imine **4.25** est en équilibre tautomérique avec deux énamines, **4.27** et **4.28** (Schéma IV-23). Le partenaire nucléophile de l'addition de Michael est l'énamine **4.28** la plus substituée. La régiosélectivité totale de l'addition s'explique en effet par l'attaque exclusive du côté le plus encombré, donc par l'intermédiaire de l'énamine **4.28**. La liaison NH de l'énamine **4.28** est en *syn* par rapport à la double liaison, ce qui signifie que le transfert interne de proton est autorisé. De plus, cette énamine est stabilisée par hyperconjugaison du proton de NH avec le groupement méthyle. Au contraire, le proton de la liaison NH de l'énamine **4.27** ne peut être transféré pour des raisons géométriques. L'énamine **4.28** est donc plus réactive.

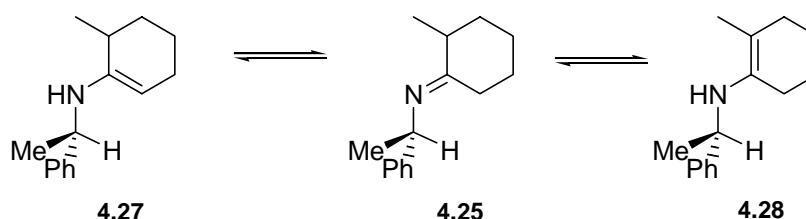
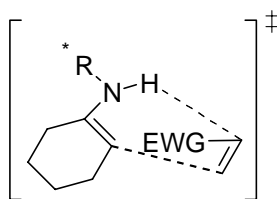


Schéma IV-23 : Equilibre tautomérique de l'imine **4.25**

Le mécanisme de la réaction peut être décrit grâce à un état de transition de type [4+2] similaire aux états de transition qui sont envisagés pour la synthèse des 'aza-ènes' (Schéma IV-25).

Schéma IV-24 : Etat de transition expliquant la formation du cétoester 4.26

La configuration absolue de l'adduit de Michael est fortement contrôlée au cours de la réaction. En effet, l'alkylation se produit préférentiellement sur la face la moins encombrée de l'énamine, donc en *anti* du groupement phényle encombrant (Schéma IV-25). A la fin de la réaction, le groupement méthyle est donc orienté vers l'avant du 'plan' de la molécule, comme le méthyle en position C8 du taxol.

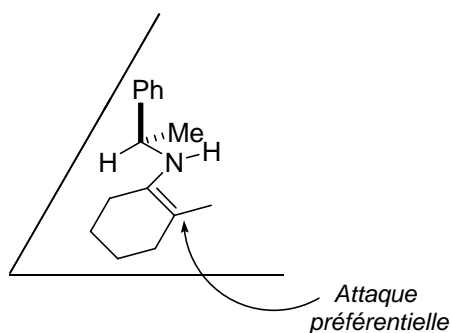


Schéma IV-25 : Alkylation préférentielle de l'énamine 4.28

Enfin, l'addition sur le composé électrophile se produit de manière *endosélective*, afin que le groupement électro-attracteur se positionne en face de l'atome d'azote de l'énamine (Schéma IV-26). Si l'acrylate de méthyle approche selon un mode *exo*, une forte répulsion stérique entre le groupement ester et le méthyle de la cyclohexanone conduit à une déstabilisation du système.

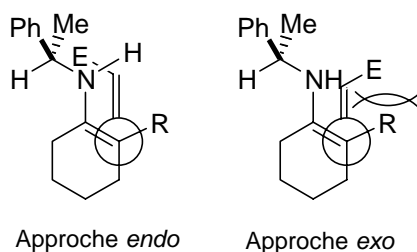


Schéma IV-26 : Diastéréosélectivité dans la réaction d'addition de Michael

Le cétoester obtenu est réduit en diol **4.29** en présence de 2.5 équivalents de LiAlH_4 (Schéma IV-27). Le diol brut, mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères, est obtenu sous la forme d'un solide blanc très pur, il peut donc être engagé dans les réactions suivantes sans purification supplémentaire.

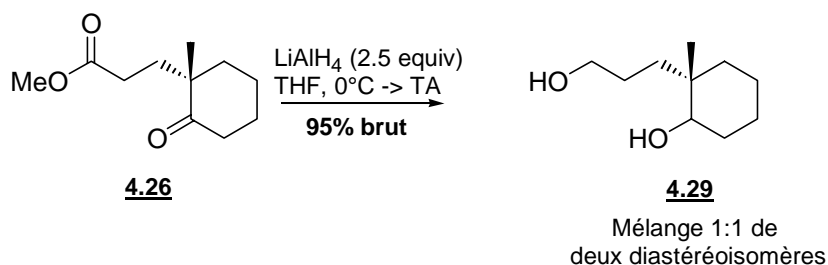
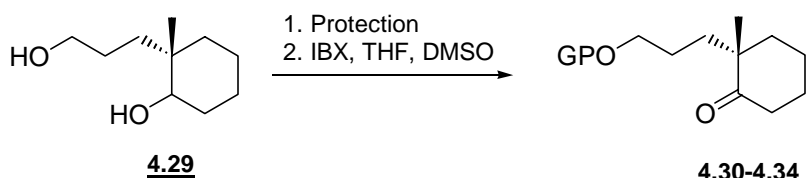


Schéma IV-27 : Réduction du cétoester **3.26**

Plusieurs cétones ont été préparées à partir du diol **4.29** en deux étapes (Schéma IV-28). L'alcool primaire est tout d'abord protégé sélectivement par rapport à l'alcool secondaire, puis l'hydroxyle restant est oxydé par l'IBX dans un mélange THF/DMSO.¹⁸¹ Cinq groupements protecteurs différents ont été utilisés.¹⁸² Il s'avère en effet que la suite de la synthèse dépend étroitement du groupement protecteur choisi, si bien que nous en avons testé plusieurs avant d'obtenir des résultats satisfaisants. Toutefois, les cinq cétones **4.30-4.34** sont toutes obtenues avec des très bons rendements pour les deux étapes.

¹⁸¹ D'autres méthodes d'oxydation ont été testées, mais les meilleurs rendements ont été obtenus en utilisant l'IBX.

¹⁸² Pour la protection $-\text{CPh}_3$: Hernandez, O.; Chaudhary, S. K.; Cox, R. H.; Porter, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1491.



- 4.30 : GP = TIPS** 1. TIPSCl, DMAP, NEt₃, DCM, 0°C -> TA, 16h, **quant.**
2. **81%**
- 4.31 : GP = PMB** 1. NaH, PMBBR, THF, -78°C -> TA, 16h, **45%**
2. **78%**
- 4.32 : GP = CPh₃** 1. [4-DMAP-TrCl], DCM, reflux, 16h, **90%**
2. **86%**
- 4.33 : GP = TBDPS** 1. TBDPSCl, NEt₃, DMAP, DCM, 0°C -> TA, 16h, **88%**
2. **quant.**
- 4.34 : GP = Bn** 1. NaH, BnBr, THF, -78°C -> TA, 16h, **79%**
2. **92%**

Schéma IV-28 : Préparation des cétones 4.30-4.34

2. Préparation du composé bromé vinylique 4.9 par la réaction de dégradation de Barton des hydrazones

a. La dégradation de Barton des hydrazones

En 1962, le groupe de Barton rapporte dans la littérature une nouvelle réaction qui permet de transformer une hydrazone en composé iodé vinylique (Schéma IV-29).¹⁸³

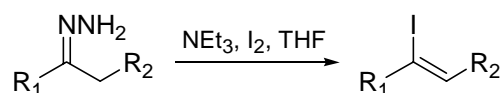


Schéma IV-29 : Principe de la réaction de dégradation de Barton

La présence de la triéthylamine est nécessaire au bon déroulement de la réaction (Schéma IV-30). En l'absence de base, l'oxydation de l'hydrazone par l'iode donne un radical qui dimérise. Le composé résultant est instable, il perd une molécule de diazote pour donner l'azine **4.35**. En présence d'une base comme la triéthylamine, l'hydrazone est tout d'abord iodée. Le produit résultant de cette halogénéation perd une molécule de 'HI' par action de la triéthylamine, pour donner le composé diazo. L'attaque de I⁻ donne un intermédiaire iodé qui perd une molécule de diazote. La perte d'un proton en α permet

¹⁸³ Barton, D. H. R.; O'Brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470.

d'obtenir le composé iodé vinylique désiré **4.36**. Il est également possible qu'un autre atome d'iode s'additionne sur la molécule, ce qui donne le composé **4.37** qui possède un groupement *gem*-diiodé.

Toutefois, le mécanisme ci-contre correspond à une proposition des auteurs et n'est à aucun moment justifié par des observations expérimentales. Cette réaction permet la préparation de composés dérivés de stéroïdes.

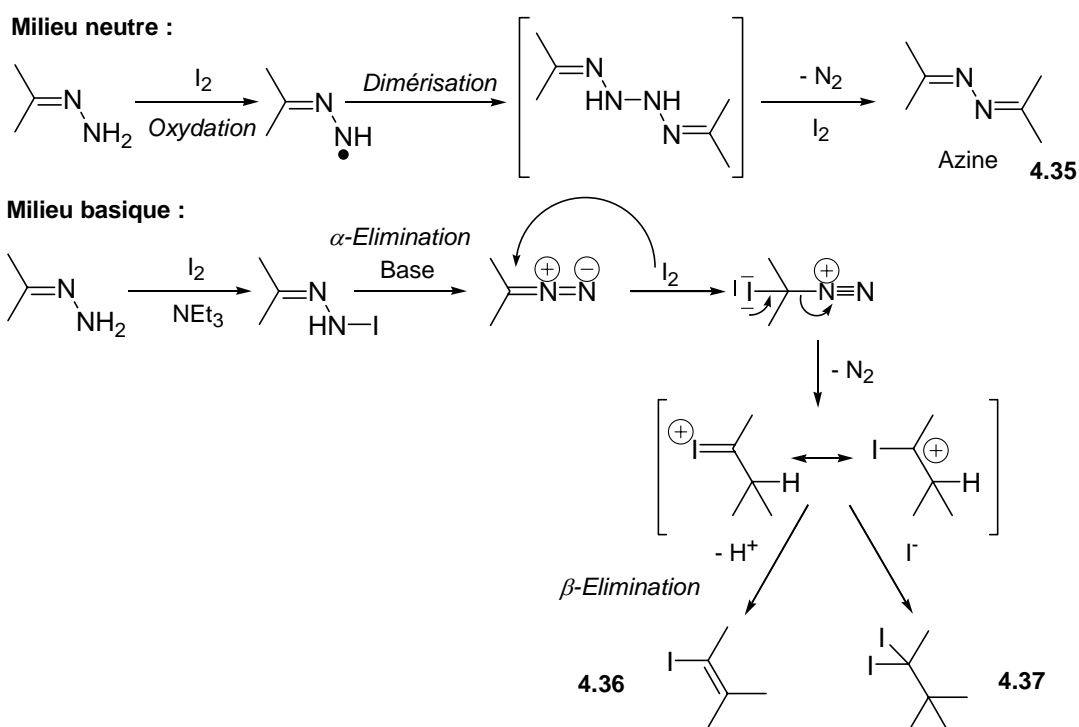


Schéma IV-30 : Mécanisme proposé par Barton et coll.

Une publication du groupe de Mori en 1963 étend cette réaction aux composés bromés vinyliques.¹⁸⁴ En effet, les *N*-halosuccinimides sont des molécules pouvant jouer le rôle d'oxydants comme celui d'agents d'halogénéation. L'utilisation du *N*-bromosuccinimide permet donc la formation de composés bromés vinyliques. La base devient le solvant de la réaction, et c'est la pyridine qui est employée cette fois. Aucune proposition de mécanisme n'est faite par les auteurs. Ils utilisent également cette réaction afin de préparer des analogues de stéroïdes (Schéma IV-31).

¹⁸⁴ Mori, H.; Tsuneda, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 1413.

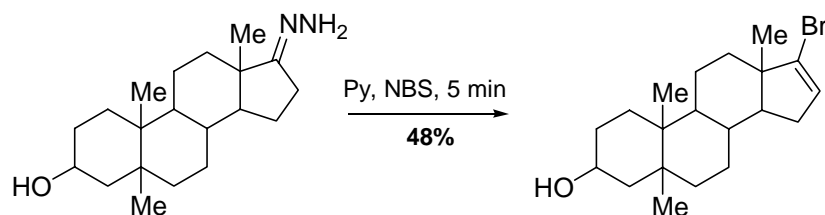


Schéma IV-31 : Utilisation de la dégradation de Barton par Mori et coll.

La première étude systématique de cette réaction est publiée en 1970.¹⁸⁵ Les résultats démontrent que cette réaction n'est pas facile à mettre en œuvre. En effet, dans tous les cas envisagés par les auteurs, il paraît impossible de préparer uniquement les composés iodés vinyliques ou *gem*-diiodés (Schéma IV-32). Les produits sont toujours contaminés par la présence d'une certaine quantité d'azine. Dans le cas du camphre, le composé iodé vinylique est obtenu avec une quantité équivalente d'azine. L'obtention d'une forte quantité de produit de réarrangement (le 2-iodocamphène) prouve le passage par une espèce déficiente en électrons au pied de l'atome d'iode, au cours du mécanisme. Ce résultat confirme donc en partie le mécanisme proposé par Barton et coll. La comparaison de la triéthylamine et de la pyridine démontre le rôle essentiel joué par la base au cours de la réaction. Il est à noter que la cétone obtenue à la fin de la réaction (41% avec la pyridine) provient vraisemblablement de l'hydrolyse d'une partie de l'azine pendant le work-up.

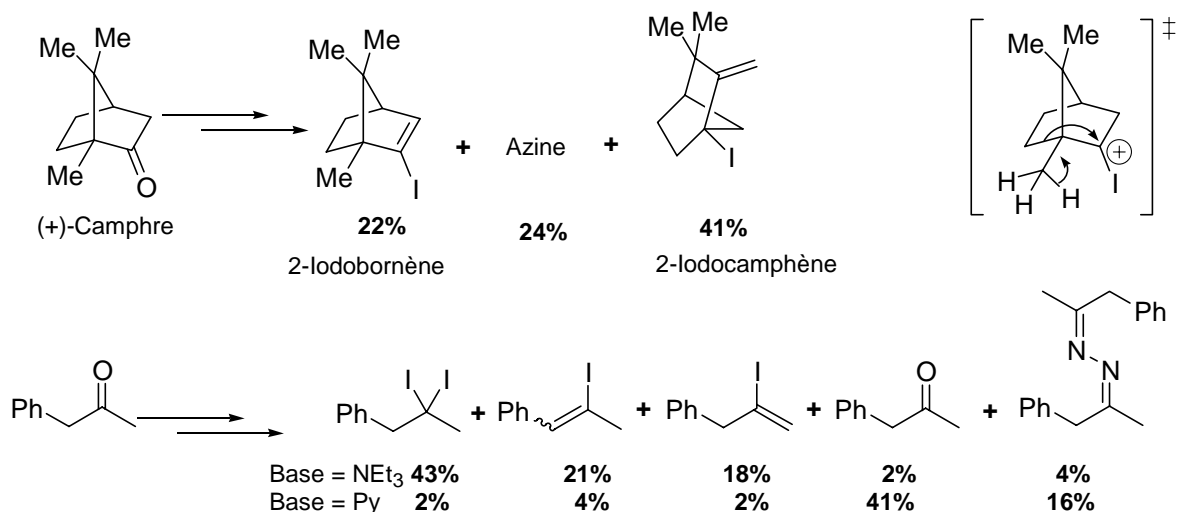


Schéma IV-32 : Etude de Sternhell et coll.

¹⁸⁵ Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1970**, 23, 989.

Les auteurs donnent également de nombreux conseils pour la préparation des hydrazones. En effet, l'hydrazone formée est en général contaminée par une quantité variable d'azine. Il est très difficile voire impossible de les séparer par des techniques de purification comme la distillation ou la recristallisation, qui entraînent plutôt une augmentation de la quantité d'azine. Pour préparer des hydrazones à plus de 90% de pureté, il est nécessaire soit d'ajouter la cétone très lentement à l'hydrate d'hydrazine, soit de préparer tout d'abord l'azine, de l'isoler et de la traiter avec un excès d'hydrate d'hydrazine. Dans le premier cas une forte dilution permet de limiter la formation de l'azine. Dans le second cas l'équilibre est fortement déplacé vers la formation de l'hydrazone. Toutefois, l'azine étant également un sous-produit de la réaction de dégradation de Barton, il n'est pas nécessaire d'utiliser une hydrazone pure pour cette réaction. De plus, même dans des conditions de conservation très strictes, les hydrazones se convertissent très facilement en azines pendant le stockage.

Dans une publication suivante, les auteurs proposent un nouveau mécanisme pour la formation de l'azine (Schéma IV-33).¹⁸⁶ Ce mécanisme implique une attaque nucléophile par l'hydrazone, mais l'électrophile est maintenant l'hydrazone *N*-halogénée. Grâce au pouvoir électro-attracteur de l'atome d'halogène, cette attaque est favorisée par rapport à l'attaque d'une autre molécule d'hydrazone. Le produit d'addition se réarrange en perdant une molécule de diazote pour donner l'azine.

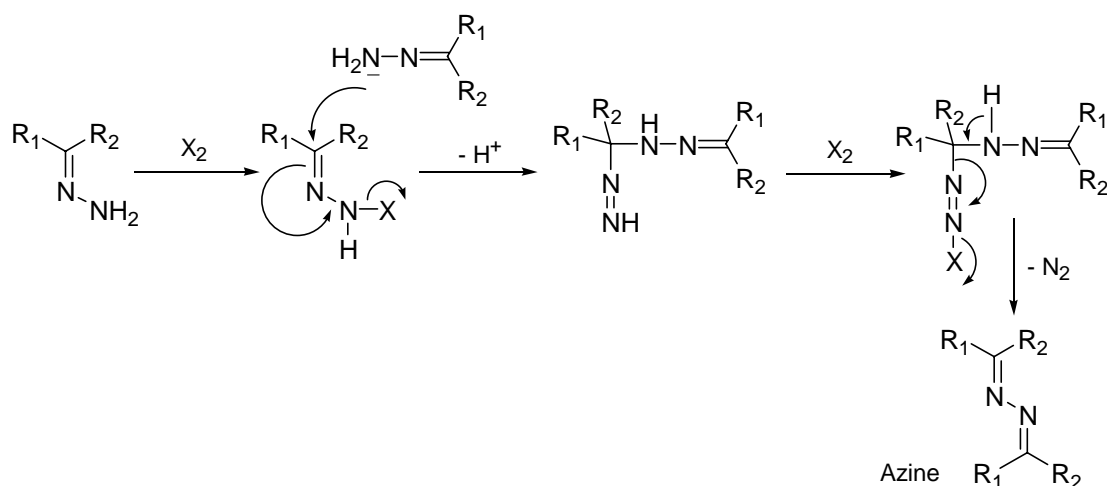


Schéma IV-33 : Mécanisme de formation de l'azine par Sternhell et coll.

Comparant les résultats obtenus pour les mêmes réactions en présence de triéthylamine ou de pyridine, de brome, chlore ou iode, les auteurs en déduisent également que la pyridine

¹⁸⁶ Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1971**, 24, 1437.

n'est pas une base assez forte pour provoquer l' α -élimination pour les *N*-iodo- ou *N*-chlorohydrazone (voir Schéma IV-30). En effet les réactions menées en présence de pyridine et d'iode ou de chlore fournissent essentiellement de l'azine. Par contre la pyridine est une base suffisamment forte pour permettre l' α -élimination des *N*-bromohydrazone, puisque dans les mêmes conditions différents produits bromés sont obtenus, et la quantité d'azine reste faible. L'utilisation de la triéthylamine permet en revanche de limiter la quantité d'azine formée quel que soit l'halogène employé, puisque c'est une base plus forte.

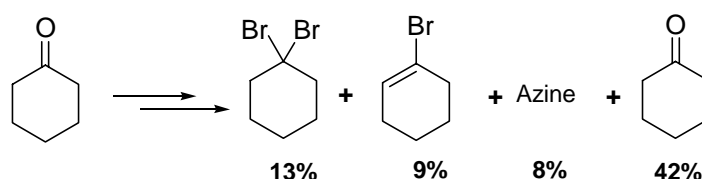


Schéma IV-34 : Résultats de la dégradation de Barton de l'hydrazone de la cyclohexanone en présence de Br₂ et pyridine

Enfin, une dernière publication par Barton et coll. montre que les bases fortes encombrées comme les bases dérivées de la guanidine ou le DBN favorisent la formation du composé iodé vinylique et limite la quantité d'azine formée (Schéma IV-35).¹⁸⁷ Les bases fortes non nucléophiles permettent de réaliser la β -élimination efficacement, les réactions compétitives n'ont quasiment pas lieu.

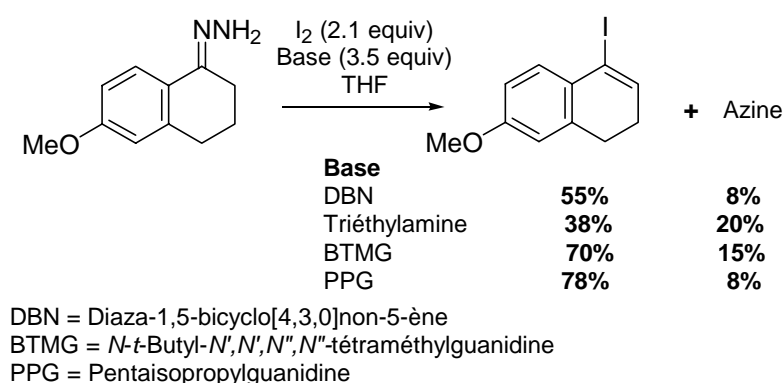


Schéma IV-35 : Résultats de Barton et coll.

De plus, ils constatent qu'en ajoutant lentement une solution d'hydrazone sur une solution de base et d'iode, la quantité d'azine formée est encore diminuée. Enfin, en cas de formation du composé *gem*-diiodé indésiré, il suffit d'évaporer le solvant et de chauffer le

¹⁸⁷ Barton, D. H. R.; Bashardes, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147.

brut de la réaction à 80-90°C pour permettre l'élimination de HI, et former ainsi exclusivement le composé iodé vinylique.

La réaction de dégradation de Barton des hydrazones semble donc être dans certains cas une manière efficace de transformer un groupement cétone en groupement halogéné vinylique. Son mécanisme n'est pas complètement élucidé, même si la formation d'une espèce déficiente en électrons au pied de l'atome d'halogène semble confirmée.

b. Synthèse du composé 4.9

Les différentes cétones préparées précédemment (**4.30-4.34**) sont transformées en hydrazones dans les conditions décrites par plusieurs auteurs :^{184,188} en solution dans un mélange éthanol, hydrazine hydrate et triéthylamine dans les proportions 5/4/1. L'ensemble est porté au reflux pendant une heure. Après refroidissement, l'éthanol et l'hydrazine en excès sont évaporés sous pression réduite (avec un piège pour récupérer l'hydrazine et la détruire).¹⁸⁹

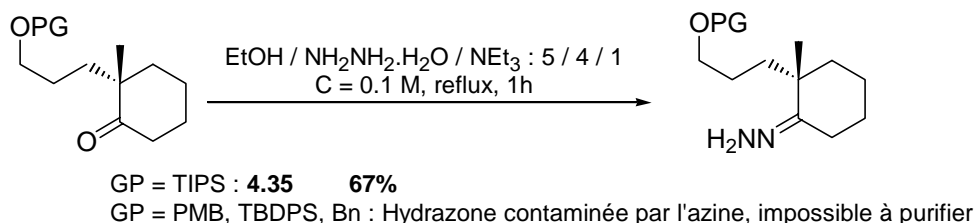


Schéma IV-36 : Préparation des hydrazones

Cependant, dans la plupart des cas, l'hydrazone formée est obtenue sous la forme d'une huile très visqueuse, contaminée par une grande quantité d'azine (entre 26 et 40%, observable sur un spectre de masse). L'excès d'hydrazine est assez difficile à évaporer du brut réactionnel, surtout lorsqu'on réalise la réaction sur des quantités assez importantes de cétone (de l'ordre du gramme). Il est nécessaire de chauffer légèrement le brut de la réaction sous vide pour évaporer l'hydrazine. Il est possible que ces conditions favorisent la formation d'azine, sachant qu'il doit rester des traces de base dans le milieu. Dans le cas de la cétone **4.30** (GP = TIPS), nous avons pu obtenir sur de petites quantités de cétone (quelques

¹⁸⁸ Cowell, D. B.; Davis, A. K.; Mathieson, D. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1974**, 1505.

¹⁸⁹ L'hydrazine monohydrate est hautement cancérigène. Lorsqu'elle existe sous forme anhydre, elle est de plus explosive.

centaines de mg), en ajoutant lentement l'hydrate d'hydrazine, des lots d'hydrazone très peu contaminés, avec un rendement maximal de 67%. Cependant, dès que nous essayons de reproduire la réaction sur une échelle plus importante, la quantité d'azine formée augmente très rapidement.

Une publication de Takeda et coll.¹⁹⁰ rapporte que le traitement d'une hydrazone par l'eau conduit à la formation de l'azine,¹⁹¹ et qu'il est possible de préparer une hydrazone à partir de l'azine en présence d'hydrazine anhydre.¹⁹² Comme nous ne souhaitons pas manipuler l'hydrazine anhydre, nous avons utilisé les conditions développées par Marchand et coll.¹⁹³ L'hydrate d'hydrazine est traitée pendant 20 minutes par du tamis moléculaire activé dans le méthanol sec, puis la cétone est ajoutée au milieu réactionnel. La réaction est conduite à température ambiante. Après filtration, l'hydrazine en excès est évaporée sous vide en chauffant légèrement le brut de la réaction. Malgré ces nouvelles conditions de réaction, nous avons observé de nouveau la présence d'une quantité importante d'azine (environ 40%) dans le brut réactionnel.

La présence de l'azine lors de la formation de l'hydrazone est donc quasiment inévitable. Cependant, d'après Sternhell et coll.,¹⁸⁵ il ne sert à rien d'obtenir l'hydrazone pure, puisque l'azine est également un sous-produit inévitable de la réaction de dégradation des hydrazones. Nous avons donc tenté de réaliser cette réaction sur les fractions les plus pures d'hydrazones que nous avons obtenues.

Dans tous les cas, il y a formation d'azine, éliminée lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.

¹⁹⁰ Takeda, T.; Sasaki, R.; Yamauchi, S.; Fujiwara, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 557.

¹⁹¹ Heyns, K.; Heins, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 604, 133.

¹⁹² Day, A. C.; Whiting, M. C. *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. 6, 10.

¹⁹³ Marchand, A. P.; Namboothiri, I. N. N.; Ganguly, B.; Bott, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6871.

PG	Conditions	X1	X2
TIPS	a	38%	-
TBDPS	a	10%	-
	b	43% (une seule fois)	-
Bn	a	33%	-
	b	mélange irréductible	-
TIPS	c	59%	-
	d	40%	-
	e	mélange irréductible	-
	f	mélange irréductible	-

a. NBS, Py
 b. I₂, DBU, Et₂O puis *t*-BuOK, THF, reflux
 c. NBS, THF puis NaH ou NEt₃
 d. NBS, THF
 e. NBS, DMSO, DBU
 f. I₂, NEt₃, THF

Schéma IV-37 : Essais de dégradation de Barton des hydrazones

En utilisant les conditions décrites par Mori (a),¹⁸⁴ le composé bromé vinylique est obtenu exclusivement, avec des rendements moyens (38% pour GP = TIPS) à médiocres (10% pour GP = TBDPS).

Quel que soit le groupement protecteur, le composé iodé vinylique est obtenu sous la forme d'un mélange avec le composé *gem*-diiodé. Ce mélange a pu être réduit une seule fois (pour GP = TBDPS), en utilisant les conseils donnés par Barton et coll. : en présence d'une base, au reflux du THF pendant 16h, ce qui a permis d'obtenir le composé iodé vinylique avec un rendement global de 43%. Cependant, l'élimination n'a jamais pu être reproduite par la suite.

Nous avons alors essayé d'améliorer le rendement d'obtention du composé bromé vinylique, puisqu'il est obtenu seul. Le cas le plus prometteur était celui où GP = TIPS. Nous avons essayé d'utiliser une base plus forte que la pyridine, en espérant réduire la quantité d'azine formée, et donc augmenter le rendement en composé bromé vinylique désiré. Nous avons alors placé l'hydrazone dans le THF, et ajouté le NBS, puis la base (NaH ou NEt₃). Cependant, avant l'ajout de la base, nous avons observé un dégagement gazeux important. Cela nous porte à croire que la réaction avec le NBS n'a pas besoin de la présence d'une base pour se produire. Nous avons également obtenu le meilleur rendement pour cette réaction : 59%. Toutefois, lorsque nous avons reproduit ces conditions sans la présence d'une base, le rendement a diminué de 20%.

Lorsque nous avons essayé de modifier le solvant de la réaction et d'utiliser une base forte encombrée comme le DBU, nous avons obtenu un mélange irréductible de composé bromé vinylique et *gem*-dibromé. C'est l'unique fois où nous avons obtenu le composé *gem*-dibromé à partir du NBS. Enfin, en utilisant les conditions classiques, nous obtenons également un mélange irréductible de composé iodé vinylique et *gem*-diiodé.

Ces résultats sont peu encourageants. Ces réactions sont très peu reproductibles. De plus, les rendements sont assez faibles, surtout pour une réaction permettant de préparer le précurseur de l'étape-clé. Lorsque nous avons tenté de préparer plus de produit, les rendements ont encore diminué, quel que soit le groupement protecteur envisagé.

Aucun mécanisme n'est proposé dans la littérature pour la réaction mettant en jeu le NBS. Mori et coll. ont postulé le même mécanisme que celui proposé par Barton en présence de diiode. Cependant, d'après nos résultats, il semble que la présence d'une base ne soit pas nécessaire à la réaction. Il est possible que la succinimide formée dans le milieu suffise pour jouer le rôle de base. De plus il est particulièrement étonnant que le composé *gem*-dibromé soit obtenu dans un seul cas en présence de NBS.

Suite à ces observations, nous proposons le mécanisme suivant (Schéma IV-38). L'hydrazone **I** est tout d'abord bromée sur l'azote terminal par un premier équivalent de NBS, pour donner l'intermédiaire **II**. La base B, qui correspond à la succinimide formée à la première étape, déprotone alors cet intermédiaire **II**, ce qui permet la formation de l'intermédiaire **III**. Un deuxième équivalent de base déprotone alors l'azote terminale de ce composé, ce qui provoque un dégagement d'azote et la bromation du carbone central, grâce à un deuxième équivalent de NBS. Cette étape permet l'obtention du composé bromé vinylique désiré **IV**, ainsi qu'une molécule de succinimide déprotonée, qui peut également jouer le rôle de base dans les étapes précédentes.

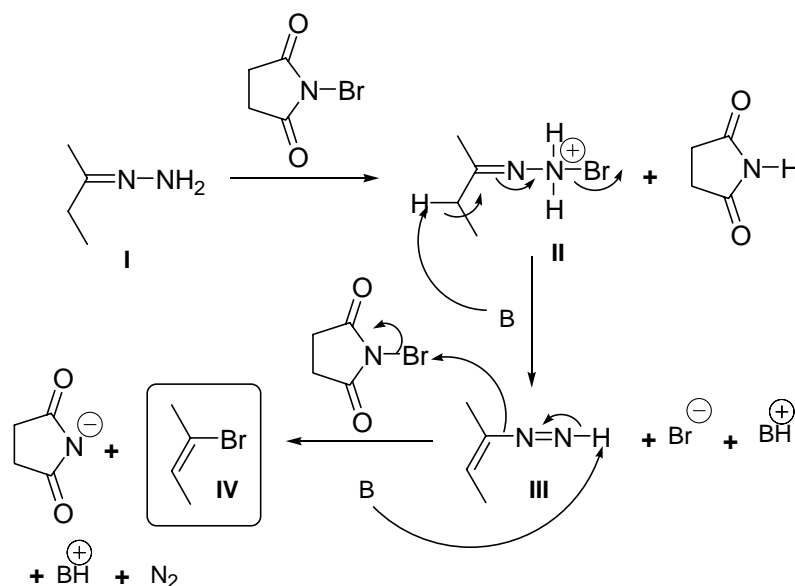
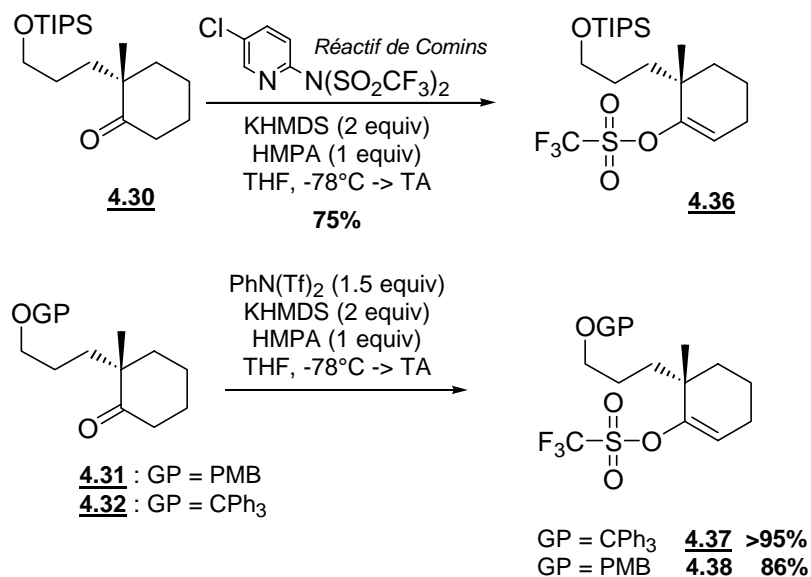


Schéma IV-38 : Proposition de mécanisme pour la réaction de dégradation de Barton des hydrazones à l'aide de la *N*-bromosuccinimide

3. Préparation du composé bromé vinylique 4.9 par échange OTf/SnR₃/Br

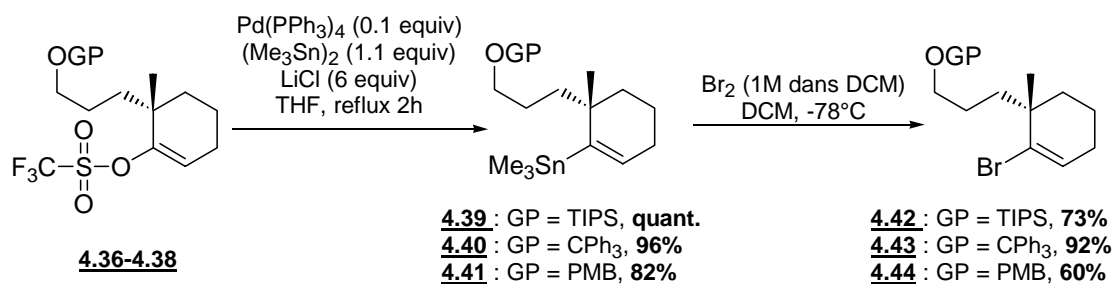
La réaction de dégradation de Barton des hydrazones ne paraît pas suffisamment efficace pour préparer le composé bromé vinylique **4.9**. Une autre méthode est possible ; elle nécessite dans un premier temps la préparation du triflate d'énol à partir de la cétone correspondante.

Trois triflates d'énol ont été préparés à partir des cétones **4.30-4.32** (Schéma IV-39). Ils ont tous été obtenus avec d'excellents rendements.

Schéma IV-39 : Préparation des triflates d'énols à partir des cétones **4.30-4.32**

La réaction est réalisée à -78°C , en présence de HMPA. L'énolate est formé grâce à l'action du KHMDS, puis il est piégé par l'agent de triflation. Lors d'un premier essai de préparation du composé **4.36** (GP = TIPS), l'agent de triflation utilisé était le *N*-phényltriflimide, comme dans les autres cas. Cependant, le rendement obtenu n'était que de 54%. Nous avons alors choisi d'utiliser le réactif de Comins¹⁹⁴ qui est beaucoup plus réactif, ce qui nous a permis d'augmenter le rendement de 30%. Il intéressant de noter la différence de réactivité des trois cétones **4.30-4.32** : la cétone **4.30** est beaucoup moins réactive que les autres, sans doute à cause de l'encombrement du groupement TIPS.

Les triflates d'énol sont transformés en composés bromés vinyliques désirés en deux étapes (Schéma IV-40). Tout d'abord un couplage de type Stille avec un dérivé d'étain permet la formation des composés vinyl étain. Puis l'étain est échangé avec le brome, ce qui donne les composés **4.42-4.44** avec d'excellents rendements pour ces deux étapes.

Schéma IV-40 : Préparation des composés bromés vinyliques **4.42-4.44**

¹⁹⁴ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6299.

Le couplage de Stille a été tenté avec $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, qui est un dérivé d'étain moins coûteux et surtout beaucoup moins toxique que $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$. Cependant, le rendement de cette réaction est très faible ($<10\%$), et le composé vinyl étain est obtenu sous la forme d'un mélange 1/1 avec le produit réduit correspondant. Ceci est sans doute dû au fort encombrement stérique en α du centre réactionnel à cause du centre quaternaire. Nous avons donc par la suite utilisé le dérivé $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ qui donne d'excellents résultats, mais qu'on doit manier avec précautions. Le mécanisme de la réaction est le suivant (Schéma IV-41) :

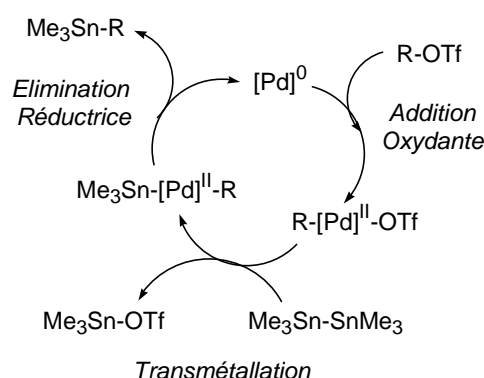


Schéma IV-41 : Mécanisme du couplage de Stille

Ces deux réactions sont réalisées selon un mode opératoire mis au point par Paquette et coll. lors de la synthèse totale du céroplastol.¹⁹⁵ Lors du couplage de Stille, le milieu réactionnel est dégazé trois fois avant d'être porté au reflux. A la fin de la réaction, il convient de neutraliser le milieu réactionnel par l'ajout d'une solution aqueuse basique. Le gel de silice est également prétraité avec un éluant contenant 10% de triéthylamine, et l'élution de la colonne est réalisée avec 2% de triéthylamine dans l'éther de pétrole. Nous n'avons jamais observé de dégradation des composés vinyl étain pendant leur purification. Ils sont immédiatement engagés dans la réaction suivante : une fois dilués dans le dichlorométhane, une solution de brome fraîchement préparée est ajoutée jusqu'à disparition du produit de départ sur la CCM, et apparition d'une couleur jaune-orangée dans la solution. Après traitement au thiosulfate de sodium et purification par chromatographie sur gel de silice, les composés bromés vinyliques sont obtenus purs avec de bons rendements (60-92%).

Même si cette méthode nécessite une étape supplémentaire, les composés bromés vinyliques désirés sont obtenus avec d'excellents rendements globaux. Les réactions sont

¹⁹⁵ Paquette, L. A.; Liang, S.; Wang, H.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3268.

complètement reproductibles, et peuvent être réalisées sur plusieurs grammes sans problème. Afin de préparer d'autres dérivés bromés vinyliques sans avoir à optimiser une nouvelle voie de synthèse, nous avons déprotégé le composé **4.43**. Nous avons ainsi pu préparer deux nouveaux composés bromés vinyliques¹⁹⁶ avec de très bons rendements (Schéma IV-42) :

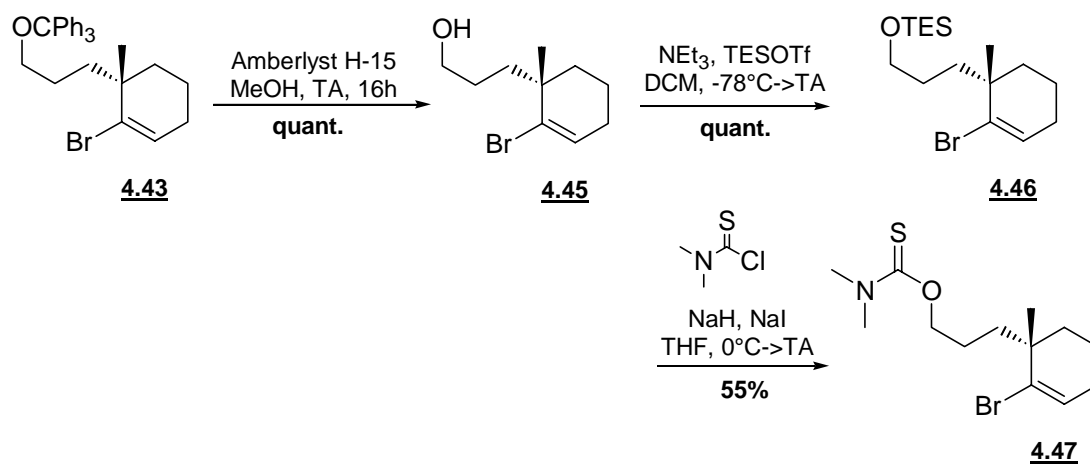


Schéma IV-42 : Préparation de nouveaux composés bromé vinyliques

¹⁹⁶ Concernant 3.47 : Barma, D. K.; Banyopadhyay, A.; Capdevila, J. H.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4755.

IV. REACTIONS DE COUPLAGE

1. A partir du composé 4.42 (GP = TIPS)

La première étude de la réaction d'échange halogène-métal suivie de l'addition nucléophile sur l'aldéhyde 4.14 concernait le composé bromé vinylique 4.42 (GP = TIPS) (Schéma IV-43).

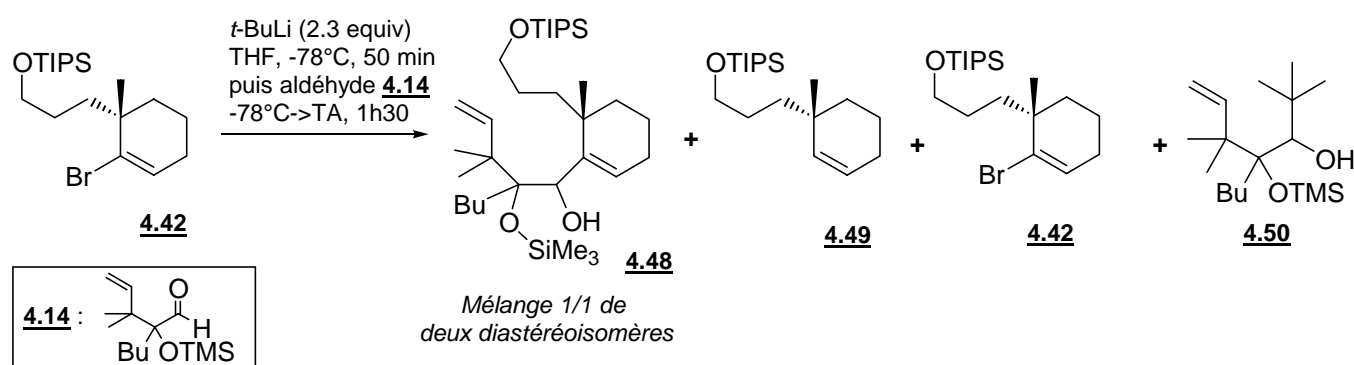


Schéma IV-43 : Etude de l'addition nucléophile avec le composé 4.42

La base lithiée ($t\text{-BuLi}$) est ajoutée à -78°C à une solution très concentrée du composé bromé vinylique dans le THF. Au cours des premiers essais, l'aldéhyde 4.14 en solution dans le THF était ajouté au bout de 15-30 minutes, et le milieu réactionnel remonte ensuite à température ambiante. Au cours de ces premiers essais, nous avons obtenu un mélange de plusieurs produits. L'adduit désiré 4.48 était parfois formé en très petite quantité sous la forme d'un mélange 1/1 de deux diastéréoisomères. Il était accompagné de l'alcène 4.49, issu de la réduction du composé lithié formé après échange halogène-métal. Il restait toujours une grande quantité de produit de départ 4.42, et nous avons parfois isolé le composé 4.50, issu de l'addition du $t\text{-BuLi}$ sur l'aldéhyde 4.14. Ces quatre composés sont très peu polaires et possèdent des R_f très similaires, ce qui rend extrêmement difficile voire impossible leur séparation lors de la purification par chromatographie sur gel de silice.

Il était clair que lorsque l'aldéhyde a été ajouté à la réaction, l'échange halogène-métal n'était pas terminé. Ce type d'échange est normalement très rapide (5-10 minutes). Dans

notre cas, cet échange est beaucoup plus lent. Nous avons remarqué qu'en réalisant une plaque CCM de la réaction pendant l'échange, en utilisant un éluant très peu polaire (1% de diéthyl éther dans l'éther de pétrole), il était possible de vérifier la disparition complète du produit de départ. En effet, le composé vinyl lithié formé s'hydrolyse sur la plaque CCM pour donner l'alcène **4.49**, qui a un R_f légèrement plus important que le composé bromé vinylique **4.42** de départ. Nous avons ainsi observé qu'il fallait environ 1h pour que l'échange Br \rightarrow Li se termine.

La présence du composé réduit **4.49** est inévitable. Ce type de composé avait déjà été formé par Damien Bourgeois lors de ses réactions de Shapiro. Nous avons tenté d'optimiser la réaction afin de limiter la formation de ce sous-produit, et également d'éviter la formation du composé **4.50** non-désiré. Pour cela, il faut comprendre la cause de l'obtention de ce produit. S'il est formé, c'est qu'il reste du *t*-BuLi dans le milieu réactionnel au moment où l'aldéhyde **4.14** est ajouté. Or le produit **4.50** a été obtenu même lorsque nous avons contrôlé la fin de l'échange halogène-métal. Il reste donc une quantité importante de *t*-BuLi à la fin de l'échange.

Lors d'un échange halogène-métal, il est nécessaire d'ajouter au moins deux équivalents de *t*-BuLi. En effet, lorsqu'un premier équivalent de *t*-BuLi réalise l'échange, un équivalent de *t*-BuBr est formé. Normalement, un deuxième équivalent de *t*-BuLi vient arracher un proton au *t*-BuBr, ce qui forme du *tert*-butane, ainsi que de l'isobutène (Schéma IV-44, mécanisme normal). Cependant, il est également possible que ce soit le composé lithié vinylique formé qui vienne arracher le proton du *t*-BuBr, pour donner le composé réduit **4.49**, ainsi que l'isobutène. Dans notre cas, nous supposons que cette deuxième possibilité se produit plus rapidement que la première, ce qui expliquerait la formation d'une grande quantité de produit réduit **4.49**, ainsi que l'obtention du produit **4.50**, par l'attaque du *t*-BuLi restant sur l'aldéhyde **4.14**.

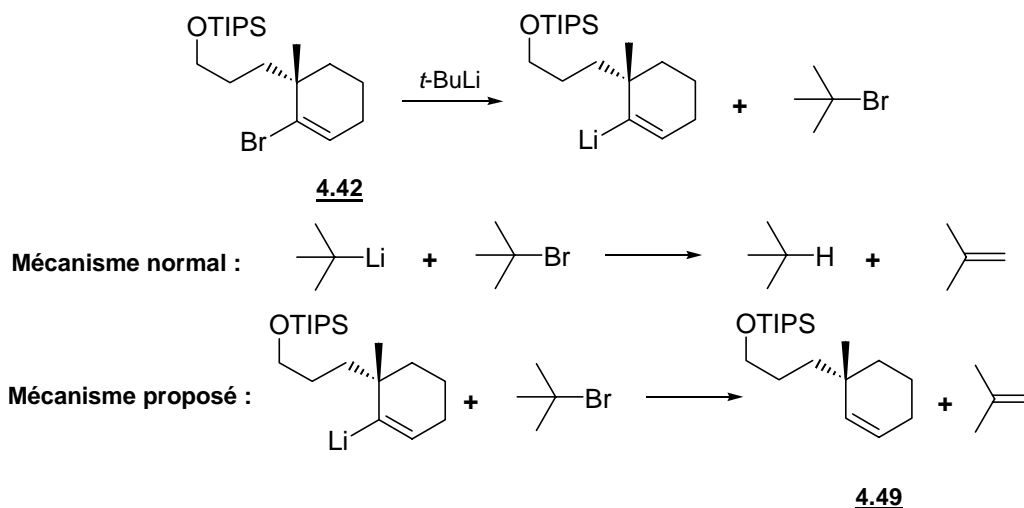


Schéma IV-44 : Proposition de mécanisme pour l'échange halogène-métal

Ce problème peut être résolu en augmentant la vitesse de l'échange halogène-métal. En effet, si cet échange est plus rapide, le composé lithié vinylique est mis plus rapidement en présence de l'aldéhyde **4.14**, ce qui éviterait sa réduction pour donner le composé **4.49**.

A cet effet, nous avons essayé de réaliser l'échange sur le dérivé iodé vinylique obtenu par la réaction de dégradation de Barton. Cependant, comme dans le cas décrit par Benoît Muller, l'échange I->Li est encore plus lent que dans le cas Br->Li. Nous obtenons en effet uniquement le produit réduit **4.49** et le composé **4.50** résultant de l'addition du *t*-BuLi sur l'aldéhyde **4.14**. Nous avons également essayé de modifier les conditions réactionnelles de l'échange halogène-métal, qui sont reprises dans le tableau ci-dessous (Tableau IV-1).

Conditions	Produit majoritaire
<i>t</i> -BuLi (2.3 equiv), TMEDA (2.5 equiv), THF, -78°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
<i>t</i> -BuLi (2.3 equiv), Et ₂ O, -78°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
<i>n</i> -BuLi (2.0 equiv), THF, -78°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
<i>n</i> -BuLi (2.0 equiv), THF, -20°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
PhLi (2.0 equiv), THF, -78°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
<i>t</i> -BuLi (excès), THF, -78°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
<i>t</i> -BuLi (2.0 equiv), CeCl ₃ anh. (1.2 equiv), THF, -78°C, 30 min	Alcène <u>4.49</u>
<i>i</i> PrMgCl.LiCl, THF, -78°C, 30 min ¹⁹⁷	Alcène <u>4.49</u>

Tableau IV-1: Tentatives d'optimisation des conditions de l'échange halogène-métal

Tous les facteurs ont été modifiés, mais le produit majoritairement obtenu est toujours le produit réduit 4.49. Nous avons alors changé de substrat, dans l'espoir d'obtenir des résultats plus prometteurs.

2. A partir du composé 4.44 (GP = PMB)

L'utilisation du composé bromé vinylique 4.44 (GP = PMB) n'a pas apporté d'amélioration (Schéma IV-45). Aucun produit d'addition n'a été formé. Le seul produit formé est le produit réduit 4.49, et l'aldéhyde 4.14 est récupéré dans son intégralité.

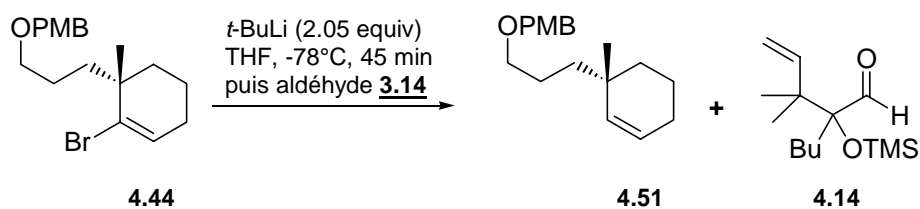


Schéma IV-45 : Echange halogène-métal à partir du composé 4.44

¹⁹⁷ Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T. Sapountzis, I.; Vu, V.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4302-4320.

Nous pensons qu'au cours de la réaction, le *tert*-butyllithium ou le dérivé lithié vinylique vient arracher un proton en α du groupement méthoxy sur le cycle aromatique. Le groupement PMB n'est donc pas un groupement protecteur judicieux pour notre synthèse.

3. A partir du composé 4.43 (GP = CPh₃)

Enfin, les essais réalisés avec le composé bromé vinylique 4.43 (GP = CPh₃) nous a permis d'obtenir l'adduit 4.52 désiré sous la forme d'un mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères, avec un rendement optimisé de 50% (Schéma IV-46). Lors de l'ajout de la base, la solution vire au rouge foncé. L'échange halogène-métal est plus rapide que dans les cas précédents : il est terminé au bout de 30 minutes à -78°C . L'adduit 4.52 possède un R_f nettement plus faible que celui de l'alcène 4.53 ou de l'aldéhyde 4.14. Il est donc obtenu pur après purification par chromatographie sur gel de silice. Nous obtenons par ailleurs une fraction contenant le produit réduit 4.53 et l'aldéhyde 4.14 en excès.

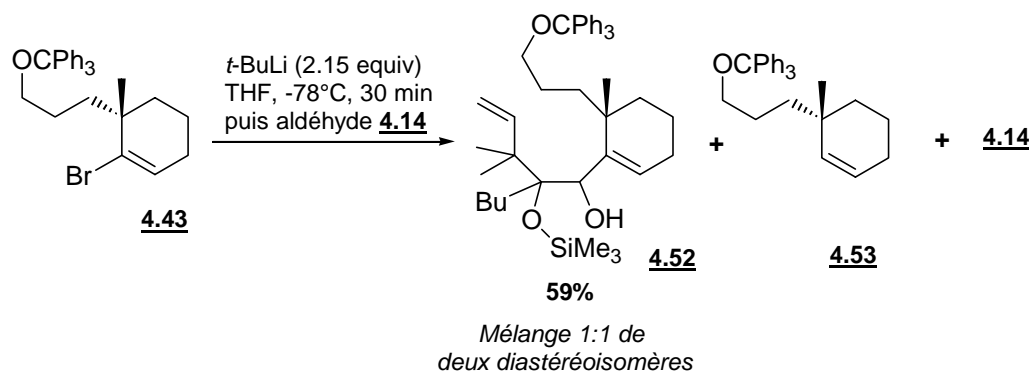


Schéma IV-46 : Echange halogène-métal à partir du composé 4.43

Ce rendement est très satisfaisant d'un point de vue synthétique compte tenu des premiers résultats. En effet, après les difficultés du début, nous n'espérions pas obtenir de tels résultats. La réaction est complètement reproductible, et la purification des produits est simplifiée par rapport aux autres adduits qui possèdent tous un R_f très proche de celui de l'alcène correspondant ou de l'aldéhyde 4.14.

4. A partir du composé **4.46** (GP = TES)

Le composé bromé vinylique **4.46** (GP = TES) nous permet également d'obtenir l'adduit désiré **4.54** sous la forme d'un mélange 1 : 1 de deux diastéréoisomères avec un très bon rendement pour cette réaction (49%) (Schéma IV-47). De nouveau, lors de l'ajout de la base, le milieu réactionnel vire au rouge intense. L'échange halogène-métal est cette fois-ci très rapide : 15 minutes suffisent à -78°C . La purification sur gel de silice nous donne deux fractions : un mélange du produit réduit **3.55** avec l'aldéhyde en excès, et l'adduit **4.54** pur. Le R_f de l'adduit **4.54** est cette fois-ci plus élevé que dans le cas de l'adduit **4.52** (GP = CPh_3). Cependant nous réussissons à effectuer la séparation des sous-produits sans problème.

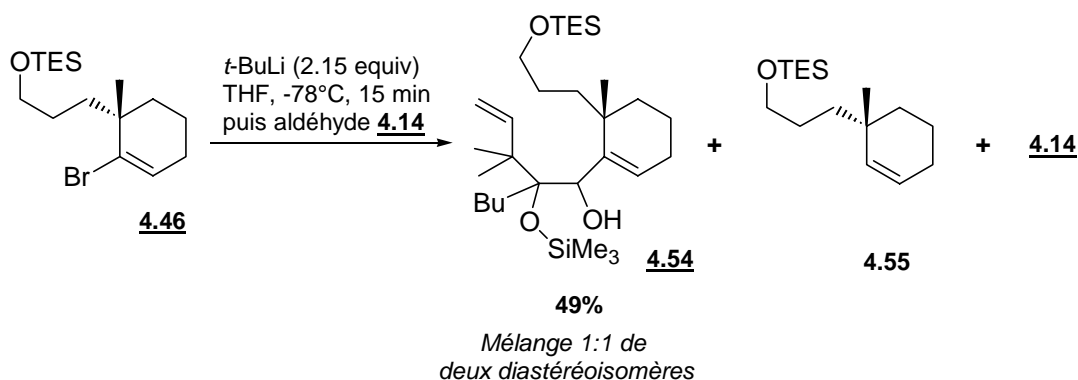


Schéma IV-47 : Echange halogène-métal à partir du composé **4.46**

5. Avec l'aldéhyde fonctionnalisé **4.23**

Enthousiasmés par les résultats précédents, nous avons tenté l'addition nucléophile du composé lithié vinylique dérivé de **4.43** sur l'aldéhyde fonctionnalisé **4.23** (Schéma IV-48).

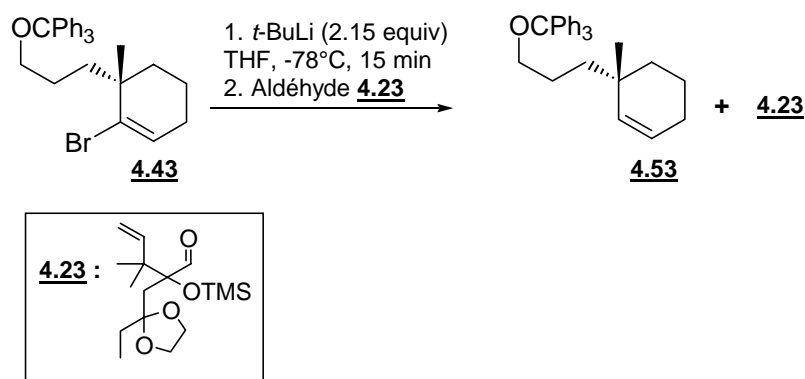


Schéma IV-48 : Essai d'addition nucléophile sur l'aldéhyde fonctionnalisé **4.23**

Cette fois encore, l'échange halogène-métal est total. Cependant le seul produit formé au cours de la réaction est le produit **4.53** issu de la réduction du dérivé lithié vinylique. L'aldéhyde **4.23** est récupéré dans son intégralité. Nous supposons que l'encombrement stérique autour de la fonction carbonyle est bien trop élevé pour permettre l'approche du composé lithié vinylique.

Après quelques essais infructueux, nous avons donc mis au point une méthode permettant de réaliser proprement l'échange halogène-métal suivi de l'addition nucléophile sur l'aldéhyde **4.14**. Nous avons ainsi obtenu avec succès deux adduits **4.52** et **4.54** sous la forme de mélanges 1 : 1 de deux diastéréoisomères, avec de très bons rendements. Il nous reste cependant à déterminer la stéréochimie des adduits **4.52** et **4.54**.

6. Détermination de la stéréochimie des adduits : méthodes expérimentales

L'emplacement final du groupement TMS sur les adduits **4.52-4.54** n'est pas certain. En effet, Damien Bourgeois avait observé la déprotection spontanée de ce groupement sur son brut réactionnel. D'autres observations expérimentales avaient permis de confirmer que le groupement TMS migrait au cours de la réaction sur l'alcool secondaire.¹⁹⁸

Dans notre cas, le groupement TMS ne se déprotège pas spontanément, ce qui pourrait nous laisser croire qu'il ne migre pas sur le groupement hydroxyle secondaire, mais reste sur le tertiaire. Après plusieurs essais de conditions réactionnelles, nous avons pu déprotéger ce groupement en ajoutant une petite quantité d'acide chlorhydrique dilué à 1M, à

¹⁹⁸ Voir ch III page 103.

0°C. La réaction est terminée après plusieurs heures à température ambiante. Le diol est obtenu avec un excellent rendement (Schéma IV-49).

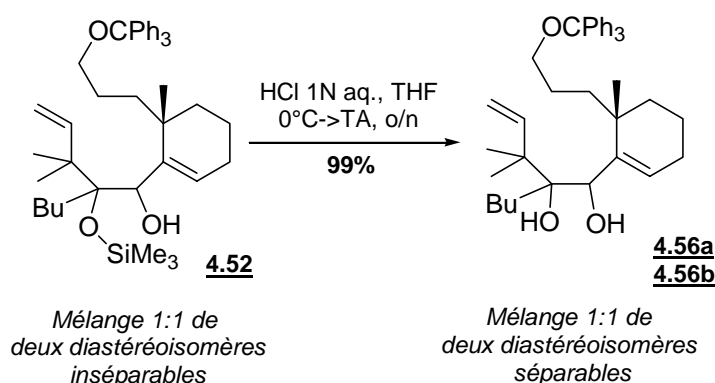


Schéma IV-49 : Déprotection du groupement TMS sur l'adduit **4.52**

Lors de la purification par chromatographie sur gel de silice, nous avons pu facilement séparer les deux diastéréoisomères **4.56a** et **4.56b** qui sont obtenus avec 53% et 46% de rendement respectivement.

De la même manière que précédemment, nous avons déprotégé les deux groupements silylés de l'adduit **4.54** par un traitement acide, pour obtenir le triol correspondant avec un excellent rendement (Schéma IV-50).

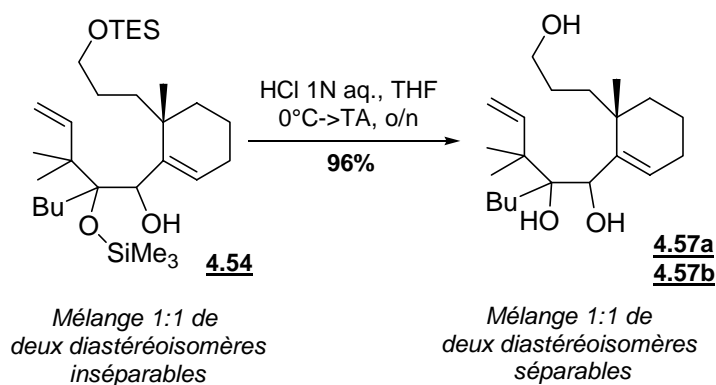


Schéma IV-50 : Déprotection des groupements TMS et TES sur l'adduit **4.54**

Au cours de la purification par chromatographie sur gel de silice, nous avons de nouveau séparé les deux diastéréoisomères **4.57a** et **4.57b**, obtenus avec 49% et 47% de rendement respectivement.

Cherchant à connaître la stéréochimie des composés **4.56** et **4.57**, nous avons fait de nouvelles expériences d'additions nucléophiles. Notre premier essai consistait à faire la réaction d'addition nucléophile avec le composé bromé vinylique **4.43** et un aldéhyde dérivé de **4.14** dans les conditions Cram-chélate. En effet, lors de sa synthèse totale du taxol, le groupe de Kuwajima utilise le *t*-BuMgCl pour former un chélate sur l'hydroxyaldéhyde KU24, avant de le faire réagir avec le composé vinyli lithié issu de **KU27** (Schéma IV-51) :

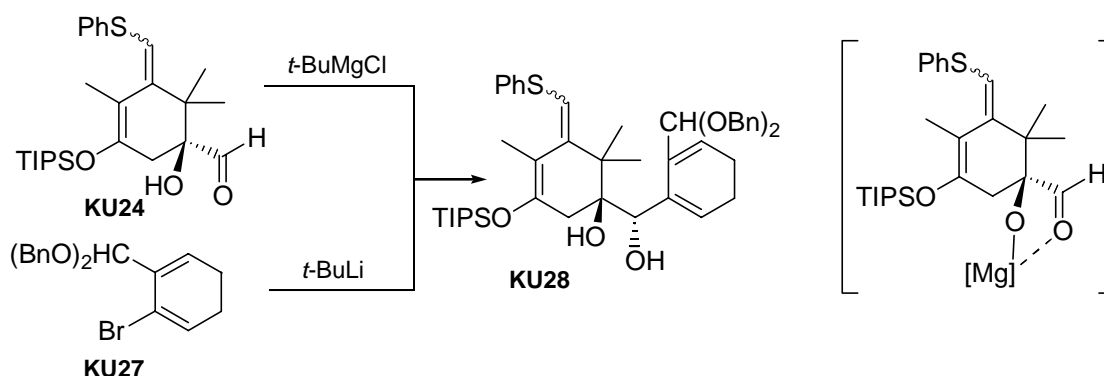


Schéma IV-51 : Addition en mode Cram-chélate d'après Kuwajima et coll.

L'aldéhyde déprotégé **4.15** est donc soumis à la chélation du *t*-BuMgCl avant d'être mis en présence du composé lithié vinylique issu de **4.43**. Cependant, à l'issue de la réaction, nous n'avons pas isolé l'adduit désiré mais le produit de réduction **4.53** et l'hydroxycétone **4.58** (Schéma IV-52).

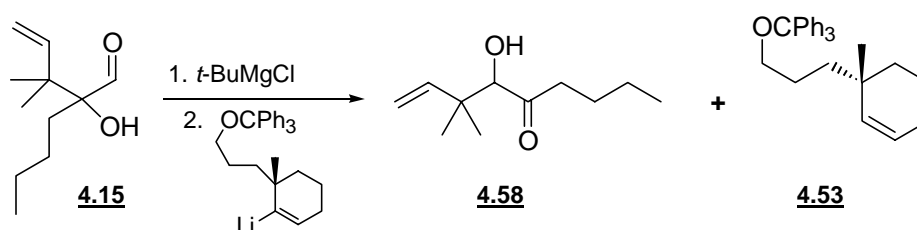
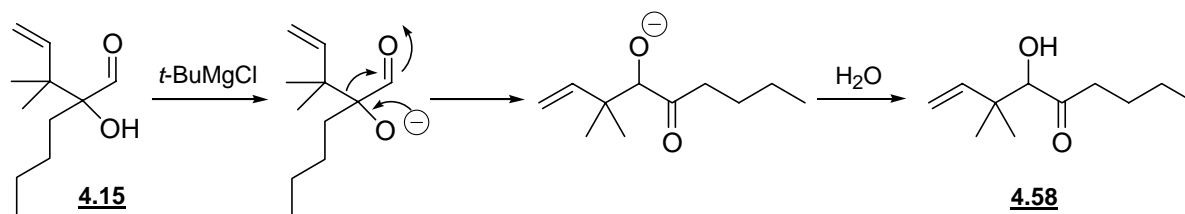


Schéma IV-52 : Formation de l'hydroxycétone **4.58**

Cette cétone est probablement issue de la transposition de l'alcoolate de **4.15**, avec migration de la chaîne la plus substituée. Le mécanisme de la réaction peut être décrit de la manière suivante (Schéma IV-53) :

Schéma IV-53 : Mécanisme de formation de l'hydroxycétone **4.58**

Nous avons alors essayé d'autres types de conditions basiques chélatantes, mais l'hydroxycétone **4.58** est le seul produit formé (Tableau IV-2) :

Conditions	Produit formé
<i>t</i> -BuMgCl, -78°C	Cétone 4.58
NaH, MgBr ₂ , 0°C → -78°C	Cétone 4.58
LiHMDS, -78°C	Cétone 4.58

Tableau IV-2 : Variations des conditions d'addition nucléophile en mode Cram-chélate avec l'aldéhyde **4.15**

Face à cette difficulté, nous avons essayé d'utiliser l'aldéhyde **DB18** que Damien Bourgeois avait synthétisé. Ce composé est stable en présence d'une base telle que *t*-BuMgCl, bien qu'il soit très semblable au composé **4.15**. Nous avons donc réalisé l'addition nucléophile du composé lithié vinylique issu de **4.43** en conditions normales sur **DB17** et en mode Cram-chélate sur **DB18** (Schéma IV-54).

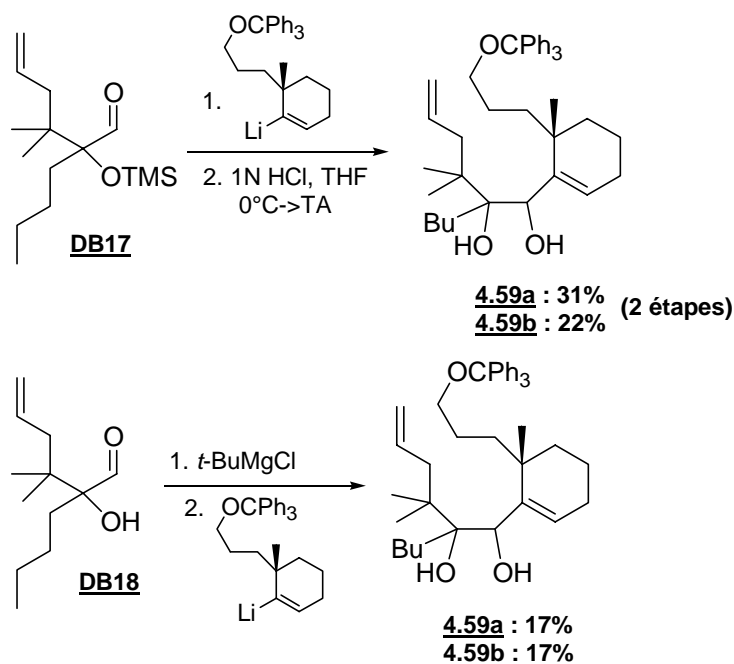


Schéma IV-54 : Additions nucléophiles sur l'aldéhyde DB18

A chaque fois, les diastéréomères ont pu être séparés facilement lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. Les diols obtenus par les deux méthodes sont identiques, les spectres ^1H et ^{13}C étant strictement les mêmes. Nous supposons donc que l'addition se produit selon un mode chélate dans les deux cas. Par analogie avec d'une part ce résultat¹⁹⁹ et d'autre part les résultats obtenus par Damien Bourgeois,²⁰⁰ il est fort probable que les adduits 4.56 et 4.57 soient obtenus par une addition en mode chélate.

Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons tenté de transformer les adduits 4.59 afin d'obtenir des dérivés des diols 4.56 ou 4.57. A cet effet, nous avons tout d'abord tenté d'isomériser la double liaison terminale en position interne, dans l'espoir d'obtenir des spectres ^1H comparables à ceux de 4.56a et 4.56b (voir Schéma IV-50). Pour cela, nous avons utilisé un catalyseur de rhodium (Schéma IV-55). Cependant, lorsque les diols 4.59a et 4.59b sont portés au reflux de l'éthanol pendant 12 heures en présence de $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, nous observons la dégradation du produit de départ à l'issue de la réaction. Lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, aucun nouveau produit n'est formé.

¹⁹⁹ Même si les produits 4.56 et 4.59 ne diffèrent que d'un carbone, les spectres ^1H sont très différents et ne nous permettent pas de confirmer l'hypothèse de l'addition Cram-chélate.

²⁰⁰ Voir ch III page 103.

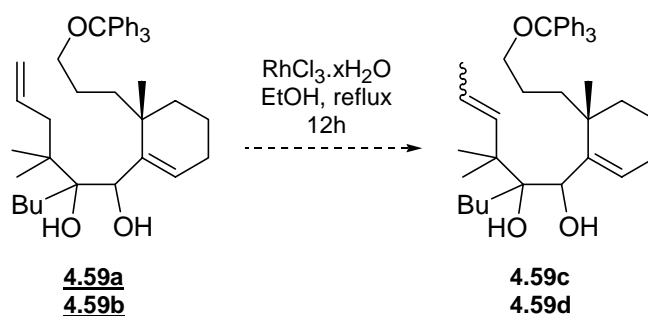
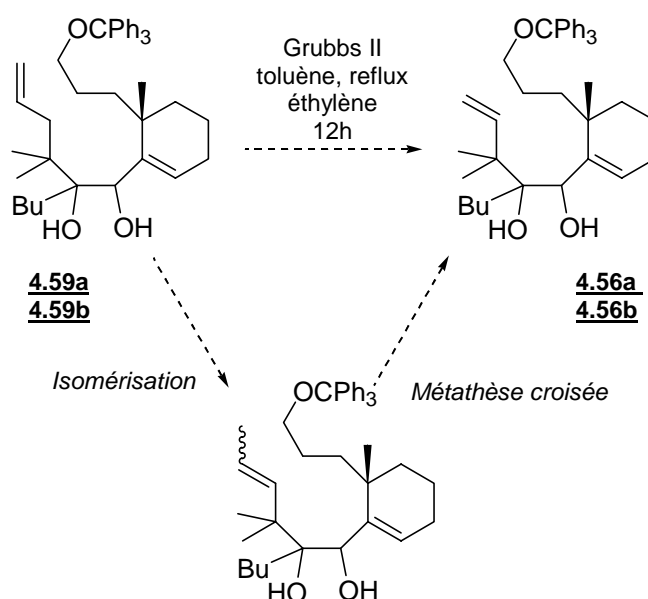


Schéma IV-55 : Isomérisation de la double liaison terminale

Nous avons alors tenté de réaliser cette isomérisation grâce à un catalyseur de métathèse, sous atmosphère d'éthylène. En effet, si la double liaison est isomérisée en position interne en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération, il est possible que le produit obtenu subisse ensuite une métathèse croisée avec l'éthylène. Cela aurait permis d'obtenir directement les composés 4.56a et 4.56b (Schéma IV-56).

Schéma IV-56 : Tentative d'obtention des composés 4.56a et 4.56b

Cependant, après 12 heures de réaction, aucun produit nouveau n'est apparu. Il est possible que le catalyseur de métathèse soit chélaté par le diol-1,2, ce qui l'empêche d'approcher le centre réactionnel. Nous avons alors essayé de protéger le diol-1,2 en C1-C2 sous forme de carbonate cyclique, à l'aide d'une méthode que nous avons mise au point.²⁰¹ Le diol 4.59b est ainsi porté au reflux du toluène en présence de carbonyldiimidazole.

²⁰¹ Cette méthode sera évoquée dans le paragraphe V.1.

Cependant, à l'issue de la réaction, le diène **4.60b** est isolé ainsi qu'une grande quantité de produit de départ (Schéma IV-57). L'obtention du diène **4.60b** peut être expliquée par le mécanisme ci-dessous : l'imidazole formé dans le milieu réactionnel peut déprotoner le composé **4.59b** en position allylique. La double liaison est alors transposée de l'autre côté de la jonction de cycle, ce qui provoque l'élimination du groupe en C2.

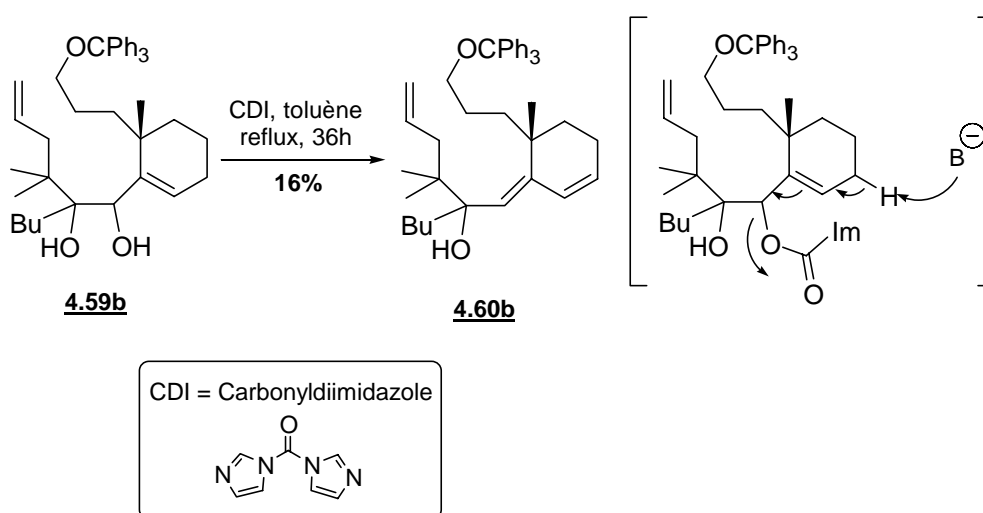


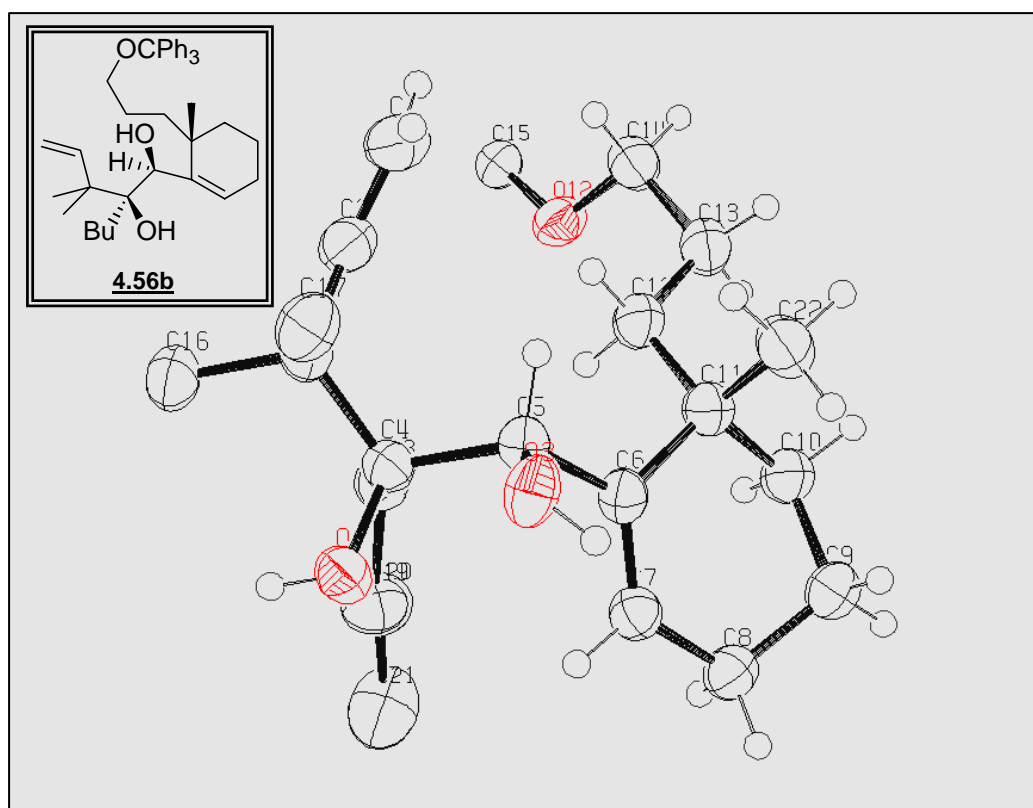
Schéma IV-57 : Obtention du diène **4.60b**

Le diol **4.59a** donne un résultat similaire. Nous n'avons donc pas pu établir la configuration des centres C1 et C2 des adduits **4.56** et **4.57** par des méthodes expérimentales. Nous supposons toutefois que l'addition nucléophile permettant d'obtenir ces composés se déroule suivant le modèle de Cram-chélate.

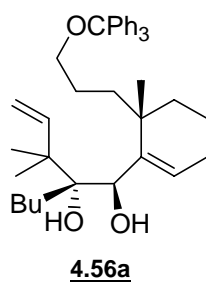
7. Détermination de la stéréochimie des adduits : méthodes cristallographiques

Après plusieurs essais, nous avons pu faire cristalliser l'isomère **4.56b** (le plus polaire), et nous avons pu obtenir une figure de diffraction aux rayons X de ce composé (Schéma IV-58).

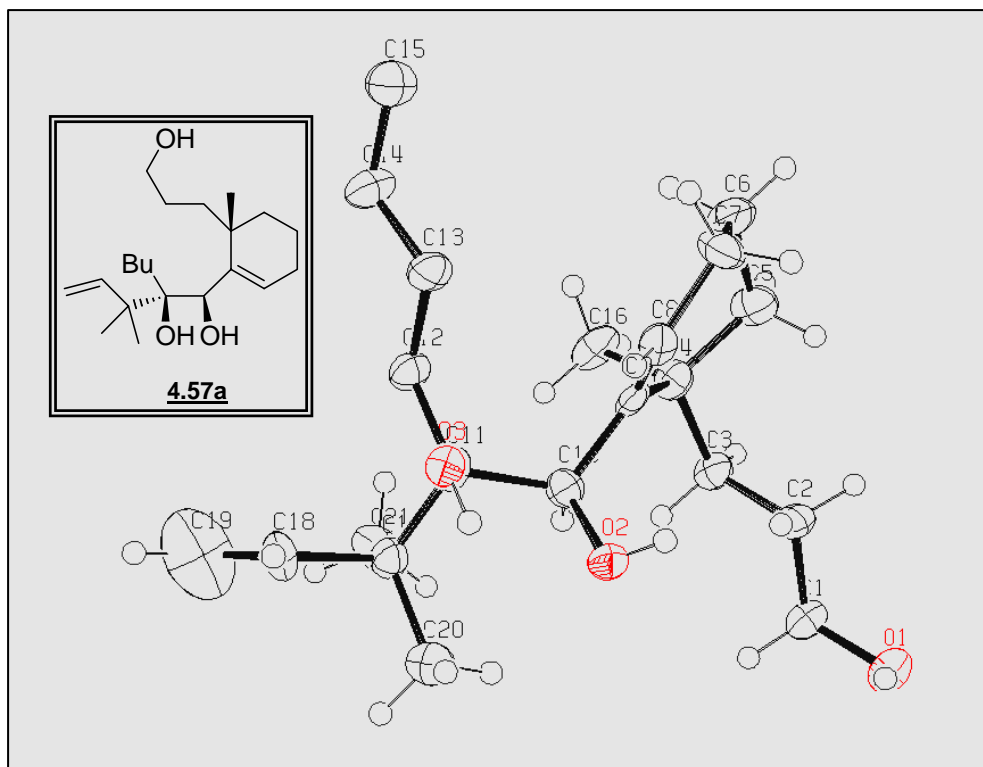
La stéréochimie relative des hydroxyles en position C1 et C2 est fournie par cette figure : les groupements OH sont positionnés en *trans* l'un par rapport à l'autre. De plus, cet isomère est celui qui possède la configuration permettant la synthèse du taxol, puisque l'hydroxyle en C1 est orienté vers la face β , alors que l'hydroxyle en C2 est orienté vers la face α .

Schéma IV-58 : Structure du composé **4.56b**

Par corrélation, nous supposons que le second diastéréoisomère possède la structure suivante (Schéma IV-59) :

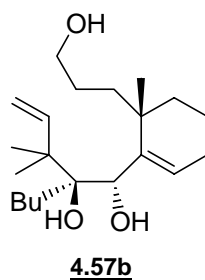
Schéma IV-59 : Structure du composé **4.56a**

Plus tard, nous avons réussi à faire cristalliser le triol **4.57a** issu du produit portant un groupement -TES (le moins polaire) sous forme de magnifiques aiguilles très fines. De nouveau, une figure de diffraction aux rayons X nous permet de confirmer la structure de ce diastéréomère (Schéma IV-60) :

Schéma IV-60 : Structure du composé **4.57a**

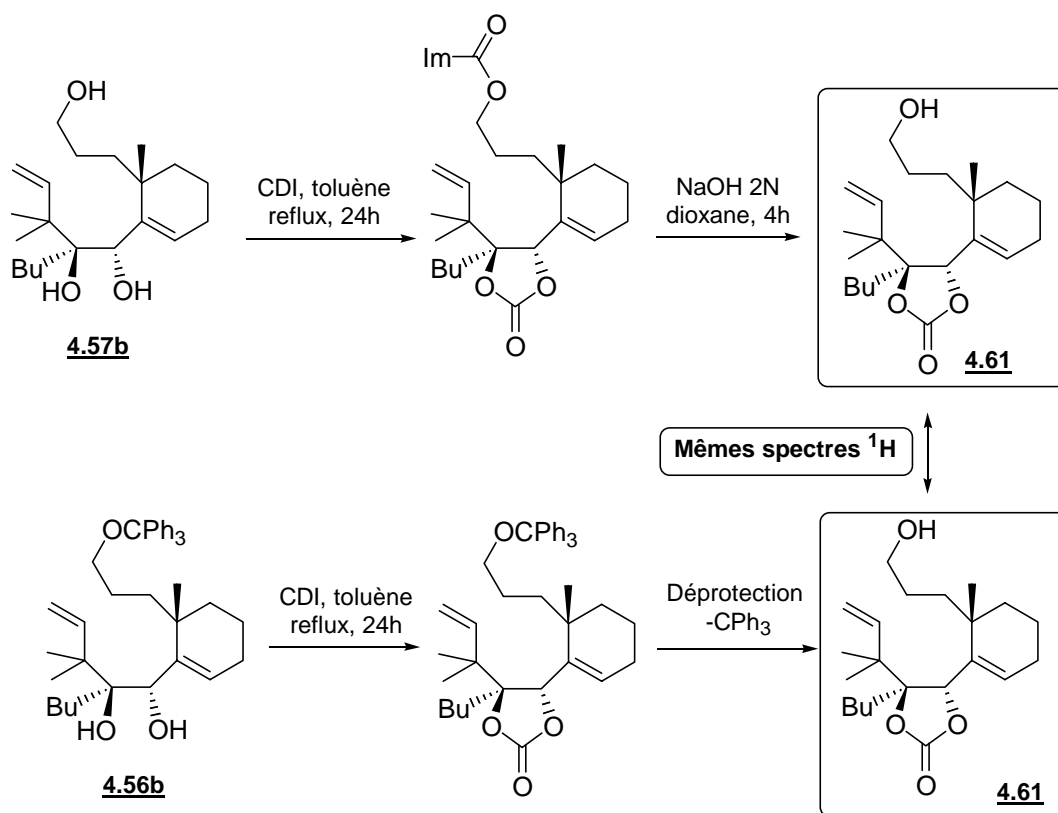
La stéréochimie relative des hydroxyles en position C1 et C2 est de nouveau *trans*, mais cet isomère est le ‘mauvais’ diastéréoisomère pour la synthèse du taxol, puisque l’hydroxyle en C1 est orienté vers la face α , alors que l’hydroxyle en C2 est orienté vers la face β .

De même, nous supposons la structure suivante pour le second diastéréoisomère (Schéma IV-61) :

Schéma IV-61 : Structure du composé **4.57b**

Afin de corréler l’ensemble de ces résultats, le triol **4.57b** a été mis en présence de 10 équivalents de carbonyldiimidazole dans le toluène au reflux (Schéma IV-62). Après 24 heures, les trois groupements hydroxyles étaient protégés. Un traitement basique par la soude 2N dans le dioxane pendant plusieurs heures permet de déprotéger uniquement l’hydroxyle

primaire. Il était alors possible de comparer le spectre ^1H avec celui de **4.61b**, carbonate dérivé de **4.56b** (voir page 50).



Les deux spectres ^1H sont identiques. Les stéréochimies des composés **4.56b** et **4.57b** sont donc similaires. Il en est de même pour les composés **4.56a** et **4.57a**. L'addition nucléophile se déroule selon le même mode avec les deux groupements protecteurs $-\text{CPh}_3$ et $-\text{TES}$.

8. Stéréosélectivité de l'addition nucléophile

L'addition d'un nucléophile sur un composé carbonyle possédant un centre chiral en position α peut donner deux diastéréomères différents (Schéma IV-63) :²⁰²

²⁰² Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.

Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828.

Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199.

Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 155.

Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61.

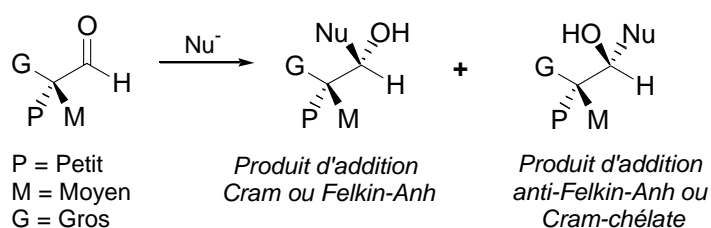
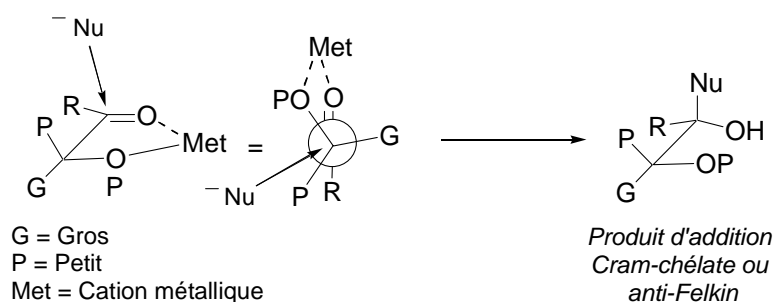


Schéma IV-63 : Induction-1,2 pour un composé carbonylé possédant un centre chiral en α

La formation préférentielle de l'un ou l'autre des diastéréomères peut être prédite d'après la nature des substituants portés par le carbone chiral. En effet, si un cation métallique peut être chélaté par l'un des substituants ainsi que par le groupement carbonyle, l'électrophile est bloqué dans une certaine conformation. Cette organisation structurale oblige le nucléophile à diriger son attaque du côté du plus petit substituant, ce qui donne le produit d'addition de Cram-chélate (Schéma IV-64) :

Modèle de Cram-chélate



Modèle de Felkin-Anh

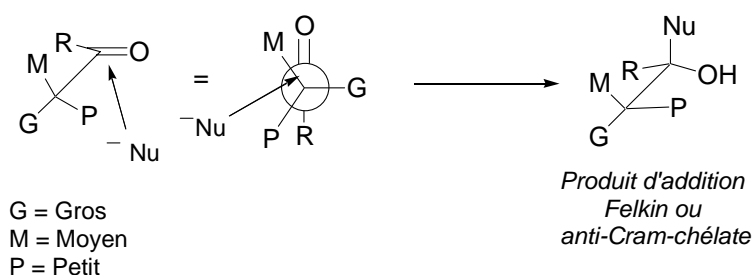


Schéma IV-64 : Modèles de Cram-chélate et Felkin-Anh

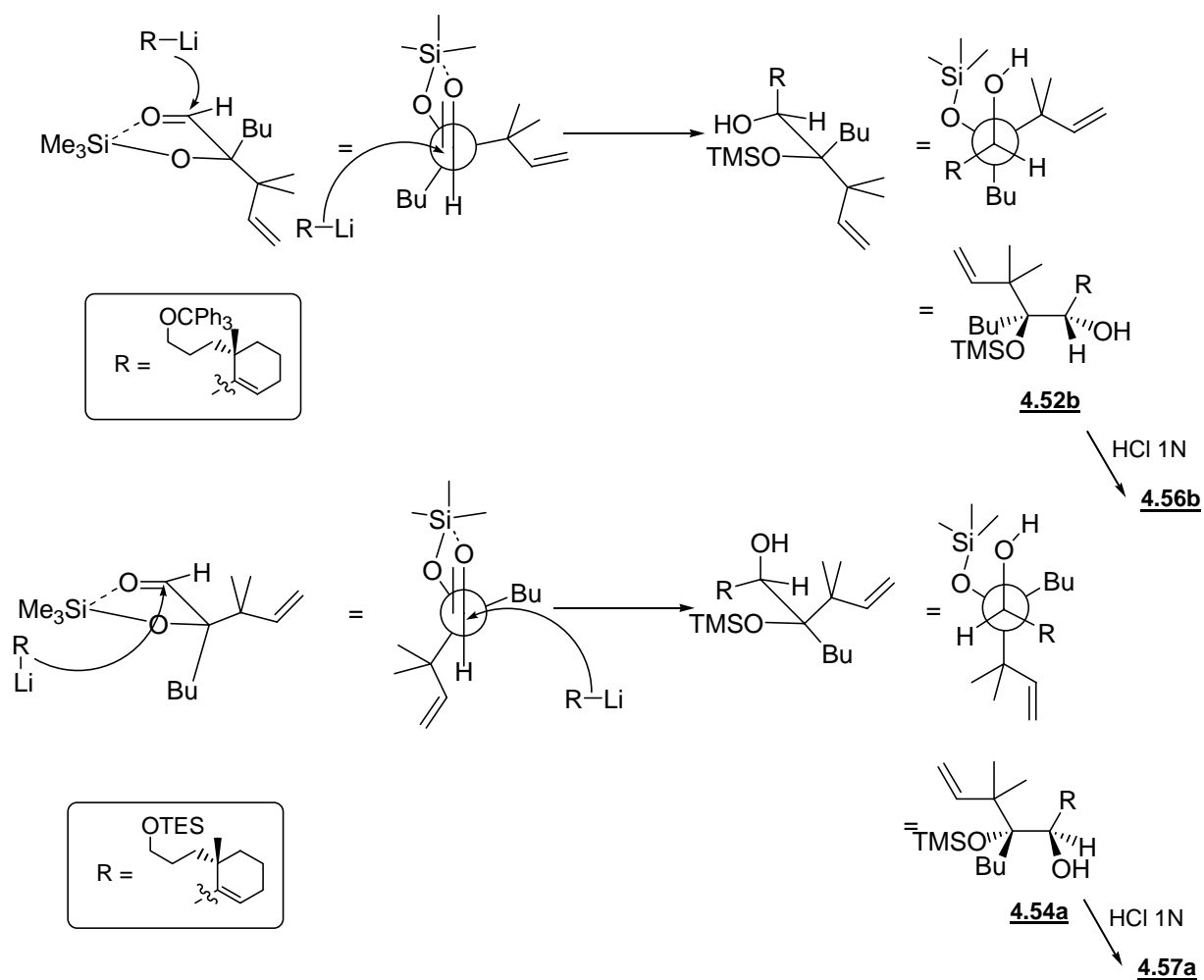
En l'absence de chélation, le plus gros substituant orthogonalement au groupement carbonyle de manière à avoir la conformation la plus réactive.²⁰³ Le nucléophile attaque du côté du plus petit substituant, ce qui permet d'obtenir le produit d'addition Felkin.

Dans notre cas, l'aldéhyde **4.14** porte un groupement triméthylsiloxyle en α . Ce groupement est considéré comme étant un substituant faiblement complexant. Il occupe la position du plus gros substituant.²⁰⁴ Un état de transition de type Felkin-Anh est donc plus probable. Toutefois Damien Bourgeois avait observé qu'au cours de la réaction de Shapiro, le groupement TMS migrerait sur l'alcool secondaire. De plus, les adduits obtenus au cours de cette réaction provenaient d'une attaque en mode Cram-chélate et non Felkin-Anh. Il avait ainsi proposé un mécanisme où le groupement TMS joue le rôle de chélate pendant la réaction.

D'après la stéréochimie obtenue grâce aux figures de diffraction des rayons X, les adduits formés **4.56a** et **b** et **4.57a** et **b** résultent également d'une attaque en mode Cram-chélate, le nucléophile attaquant du côté du groupe le plus petit, ce qui correspond à la chaîne la plus substituée (Schéma IV-65) :

²⁰³ En effet, si la liaison entre le plus gros substituant et le carbone qui le porte est perpendiculaire à la liaison C=O, les orbitales σ^* de la liaison C-G et π^* du carbonyle se recouvrent, ce qui abaisse la BV du système π et le rend plus réactif.

²⁰⁴ La σ^*_{G-X} est plus basse en énergie que σ^*_{C-G} donc le recouvrement avec l'orbitale π^* est plus favorable.

Schéma IV-65 : Formation des adduits **4.56b** et **4.57a**

Le comportement du groupement TMS dans notre cas nous laisse supposer que le silicium se chélate temporairement au groupement carbonyle mais reste sur l'hydroxyle tertiaire. Sachant que l'étape suivante de la synthèse est la déprotection sélective de ce groupement, nous n'avons pas jugé utile de déterminer avec exactitude sa position à l'issue de la réaction.

Ainsi, la stéréochimie des adduits est parfaitement déterminée. Nous connaissons également désormais quel diastéréomère correspond à la configuration du taxol. Quelques étapes de fonctionnalisation sont désormais nécessaires, afin d'obtenir les précurseurs de métathèse désirés.

V. METATHESE ET PREMIERS CYCLOOCTENES

1. Préparation des précurseurs

L'étape suivante de la synthèse est la protection du diol-1,2 placé en positions C1-C2. Nous avons choisi une protection cyclique afin de rigidifier le squelette carboné des précurseurs de métathèse. En effet, Damien Bourgeois a montré qu'une contrainte conformationnelle supplémentaire est nécessaire pour permettre la fermeture du cycle B par métathèse.²⁰⁵ Nous avons alors protégé le diol-1,2 sous forme d'un carbonate cyclique.²⁰⁶ La méthode mise au point par Damien Bourgeois (déprotonation par NaH puis ajout du carbonyldiimidazole dans le DMF à température ambiante) nous a donné de très faibles rendements (<10%). Par ailleurs, nous avons observé dans le brut réactionnel un grand nombre de produits probablement dus à la dégradation du produit de départ dans les conditions basiques nécessaires à la réaction. Nous avons alors choisi d'appliquer une méthode plus classique pour cette protection :²⁰⁷ le substrat est dissous dans le toluène en présence de cinq équivalents de carbonyldiimidazole, et le tout est porté au reflux pendant trois jours. Cette méthode nous a permis d'obtenir les composés **4.61a** et **4.61b** avec de très bons rendements (Schéma IV-66).

²⁰⁵ Bourgeois, D. *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, **2000**.

²⁰⁶ D'autres groupements protecteurs cycliques sont à l'étude actuellement au laboratoire. Nous avons choisi le groupement carbonate en premier lieu car c'est avec ce groupement protecteur que le cycle à huit chaînons peut cycliser avec une double liaison de configuration (*E*). Voir chII page xx.

²⁰⁷ Hergenrother, P. J.; Hodgson, A.; Judd, A. S.; Lee, W.-C.; Martin, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3278.

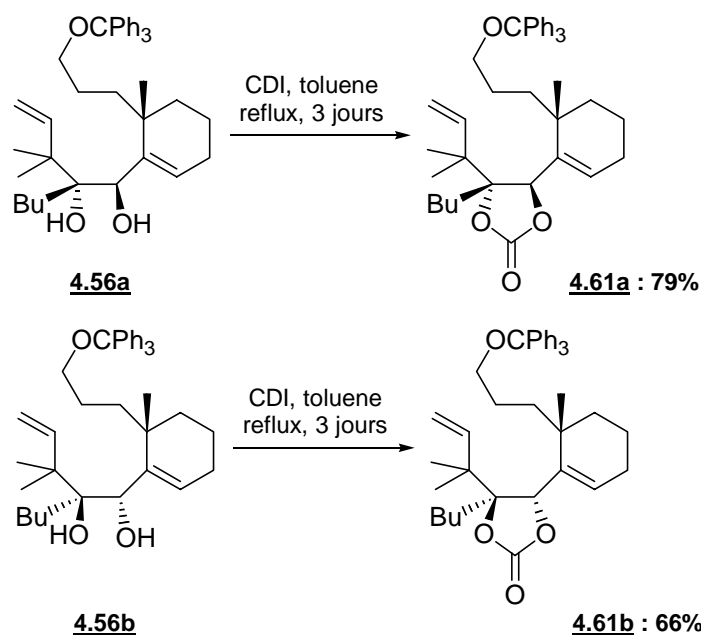


Schéma IV-66 : Protection du diol-1,2 sous forme de carbonate cyclique

La suite de la synthèse consiste à retrouver la double liaison nécessaire à la réaction de métathèse, ce qui implique la déprotection du groupement trityle et l'élimination de l'alcool ainsi obtenu. En effet, il suffit ensuite d'éliminer le groupement hydroxyle primaire obtenu pour retrouver l'oléfine terminale. Cette déprotection peut avoir lieu dans des conditions acides. Le groupement carbonate cyclique est en effet stable en milieu acide, puisqu'il ne peut être déprotégé que dans des conditions basiques fortes (NaOH 2N à température ambiante pendant deux jours).

Nous avons tout d'abord tenté de déprotéger le groupement trityle à l'aide de l'acide formique.²⁰⁸ Cependant, à l'issue de la réaction, le produit formé n'était pas l'alcool primaire mais le formiate correspondant. Celui-ci est hydrolysé par un traitement rapide à la soude 1N dans le dioxane (Schéma IV-67).²⁰⁹

²⁰⁸ Bessodes, M.; Komiotis, D.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 579.

²⁰⁹ Un lavage à la soude lors de l'extraction ne suffit pas. Le brut de réaction doit être dissout dans le dioxane puis agité pendant 30 minutes en présence de soude 1N.

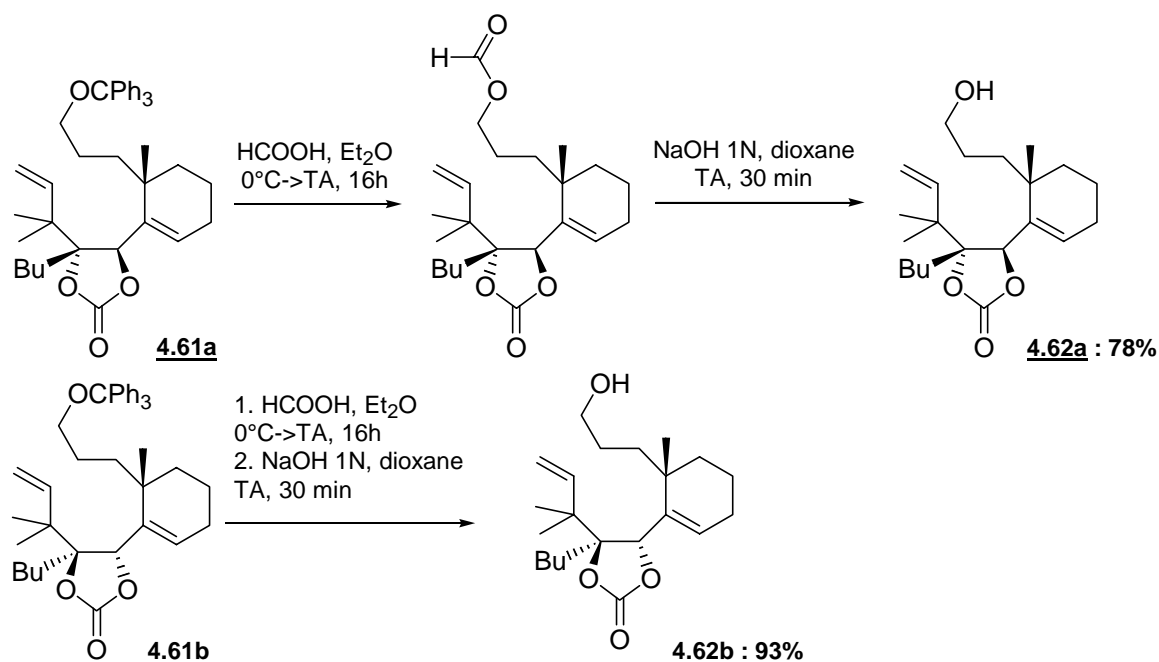


Schéma IV-67 : Déprotection du groupement trityle

Cette méthode, qui permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement très satisfaisant, nécessite donc deux étapes successives. Elle peut être avantageusement remplacée par un traitement à la résine Amberlyst dans le méthanol (Schéma IV-68). A la fin de la réaction, il suffit simplement de filtrer le milieu réactionnel afin de retirer la résine. Les composés **4.62a** et **4.62b** sont obtenus avec d'excellents rendements.

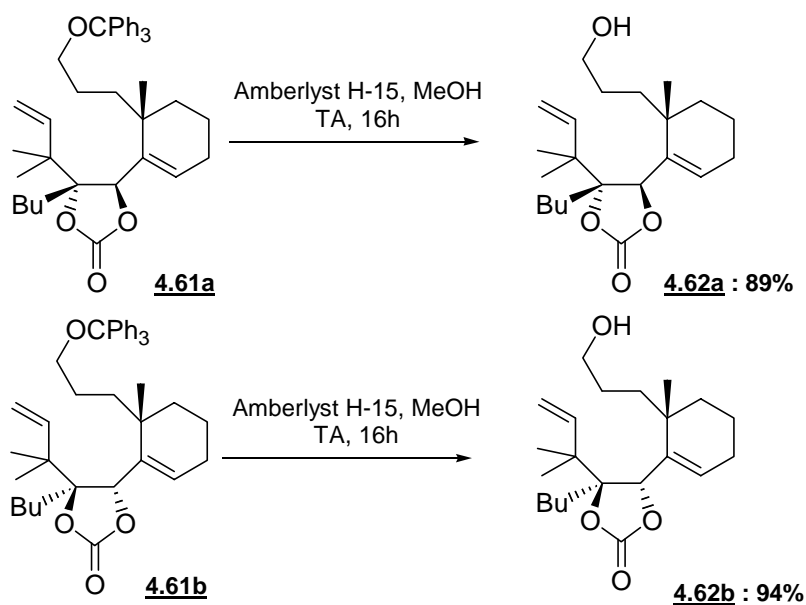


Schéma IV-68 : Déprotection du groupement trityle à l'aide de la résine Amberlyst

La méthode mise au point par Grieco²¹⁰ permet ensuite d'éliminer facilement le groupement hydroxyle primaire afin d'obtenir l'oléfine désirée (Schéma IV-69).

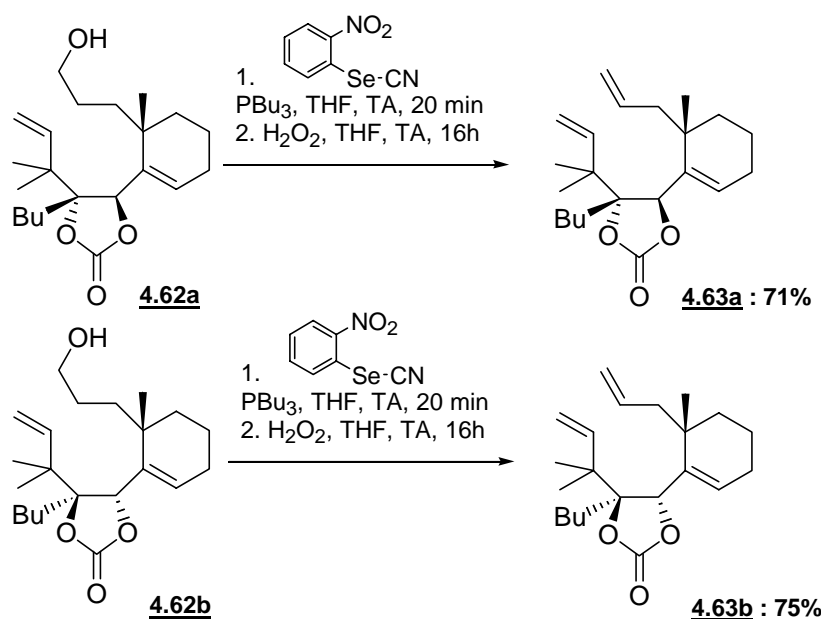
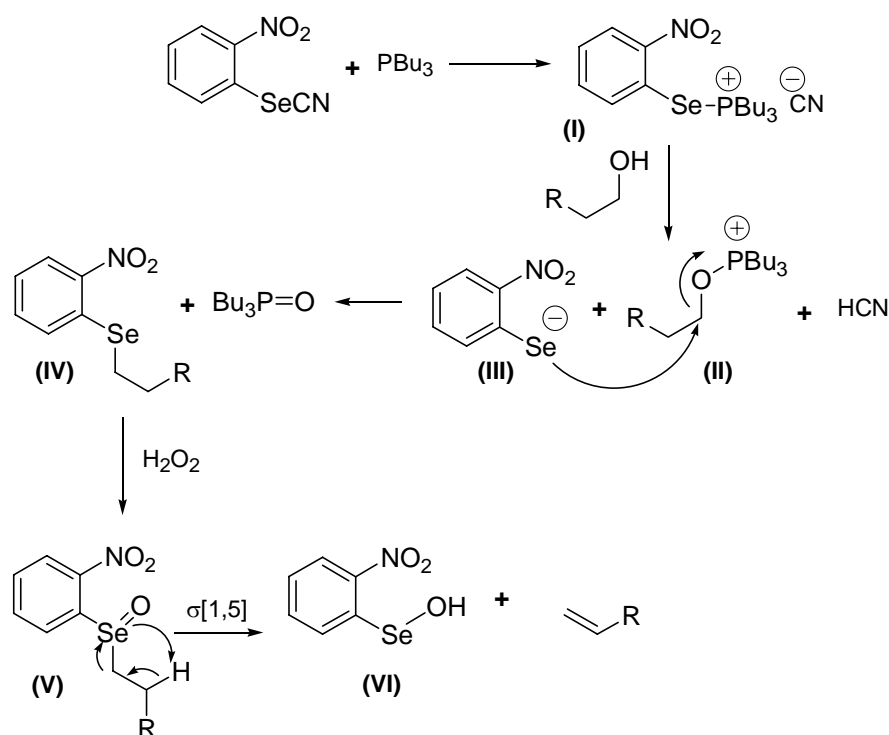


Schéma IV-69 : Obtention de l'oléfine terminale par la méthode de Grieco

Cette méthode est inspirée de résultats obtenus par Sharpless et coll.²¹¹ En effet, celui-ci a démontré que la présence d'un groupe fortement électro-attracteur positionné en *ortho* par rapport au sélénium sur le noyau aromatique permettait l'élimination facile du sélénoxide correspondant. Le mécanisme de la réaction est décrit ci-dessous (Schéma IV-70). Le composé aromatique mis en présence de la tributylphosphine forme un sel de sélénophosphonium (**I**). Le phosphore se déplace ensuite sur l'alcool secondaire, pour donner un anion sélénate (**III**), ainsi qu'une espèce oxaphosphonium (**II**). L'attaque de cette espèce par l'anion sélénate fournit l'oxyde de tributylphosphine ainsi que l'alkylsélénide désiré (**IV**). L'oxydation par le peroxyde d'hydrogène donne le sélénoxide correspondant (**V**), qui par élimination spontanée selon un mécanisme de sigmatropie [1,5] permet d'obtenir le composé sélénié (**VI**) ainsi que l'oléfine désirée.

²¹⁰ Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.

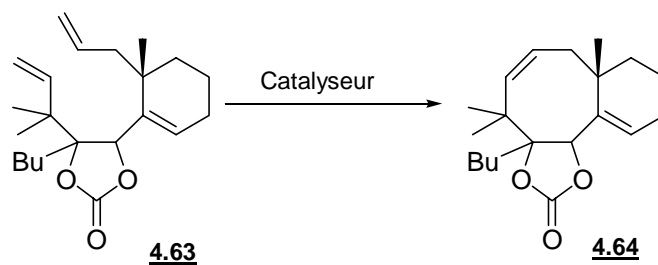
²¹¹ Sharpless, K. B.; Young, M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.



Grâce à cette méthode, les diènes **4.63a** et **4.63b** sont obtenus avec de bons rendements.

2. Formation de cyclooctènes par métathèse

Les précurseurs de métathèse **4.63a** et **4.63b** sont ensuite placés dans les conditions de cyclisation par métathèse ci-dessous (Tableau IV-3) :



Diène	Catalyseur	Equiv.	Solvant	Conditions	Temps	Résultats
<u>4.63a</u>	Grubbs II	30 mol%	1,2-dichloroéthane	reflux	7 jours	décomposition
<u>4.63a</u>	Grubbs II	30 mol%	dichlorométhane	TA	5 jours	décomposition
<u>4.63b</u>	Grubbs II	10 mol%	1,2-dichloroéthane	reflux	1 heure	69% rdt, 100%(Z)
<u>4.63b</u>	Nolan	5 mol%	1,2-dichloroéthane	reflux	1 heure	72% rdt, 100% (Z)
<u>4.63b</u>	Grubbs I	12 mol%	benzène	reflux	7 jours	(Z) / (E), 1 : 1
<u>4.63b</u>	Grubbs I	30 mol%	1,2-dichloroéthane	TA	5 jours	65% rdt, 100% (Z)

Tableau IV-3 : Cyclisation par métathèse des diènes **4.63a** et **4.63b**²¹²

Le diastéréomère **4.63a**, qui possède la mauvaise stéréochimie pour la synthèse totale du taxol, ne cyclise pas. Nous supposons que la configuration du diol-1,2 en C1-C2 impose à la molécule une conformation où les deux oléfines sont trop éloignées pour cycliser.

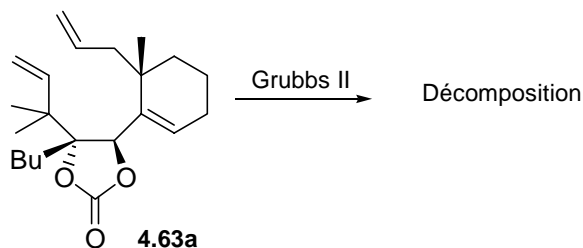


Schéma IV-72 : Décomposition du diène **4.63a**

En revanche, le diène **4.63b**, qui possède la stéréochimie correcte en C1-C2 pour la synthèse totale du taxol, donne des résultats très intéressants (Schéma IV-73). En présence du catalyseur de Nolan ou Grubbs de seconde génération, le cycle à huit chaînons se forme en une heure au reflux du 1,2-dichloroéthane, pour donner le cyclooctène *cis* avec un bon rendement (69-72%).²¹³ Par ailleurs, grâce à l'utilisation du catalyseur de Grubbs de première génération, nous avons obtenu un mélange 1:1 des isomères (Z) et (E), après sept jours au reflux du benzène. Il restait cependant une grande quantité de produit de départ dans la réaction, et nous n'avons pas pu isoler chacun des isomères. Cependant, nous avons pu

²¹² Le catalyseur de métathèse est ajouté par fraction chaque jour (entre 2 et 5 mol% selon les cas). Le nombre d'équivalents correspond à la quantité totale de catalyseur ajoutée.

²¹³ Par comparaison, les fermentures du cycle B entre C9 et C10 par métathèse réalisées par Damien Bourgeois duraient au minimum 12h (avec le catalyseur de Nolan).

vérifier que le composé de géométrie (*E*) était le produit cinétique. En effet, lorsque nous ajoutons un équivalent de catalyseur de Grubbs de première génération, le mélange est entièrement converti en isomère (*Z*) en une heure au reflux du benzène. Enfin, dans l'espoir d'obtenir majoritairement l'isomère (*E*), nous avons tenté la réaction à température ambiante dans le 1,2-dichloroéthane, mais nous avons obtenu uniquement l'isomère (*Z*) après cinq jours de réaction. Toutefois, la quantité de catalyseur rajoutée était beaucoup plus importante (30 mol%) si bien que l'isomère (*E*) s'est rapidement transformé en l'isomère (*Z*). Il est intéressant de remarquer que lors de ses essais de métathèse à l'aide du catalyseur de Grubbs de première génération, Damien Bourgeois n'avait jamais observé la formation de l'isomère (*Z*).

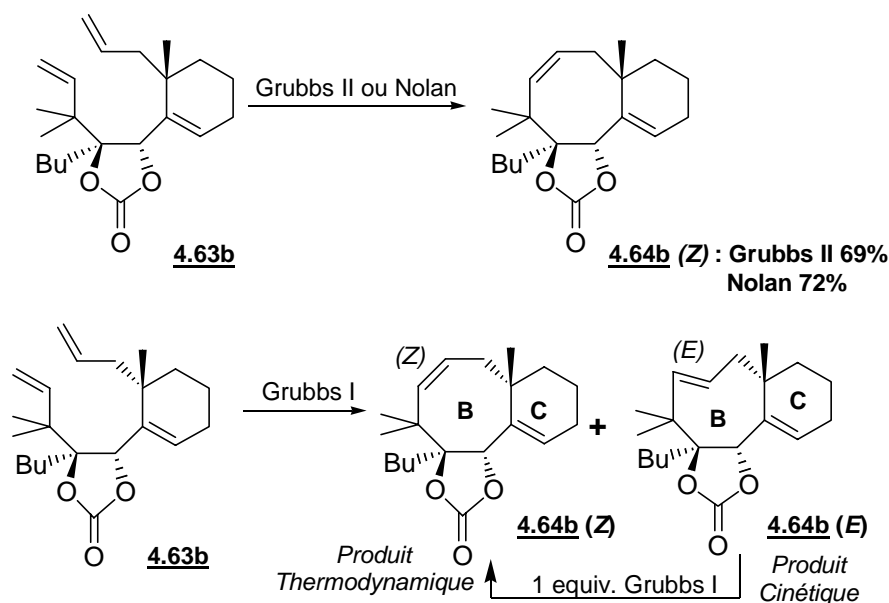
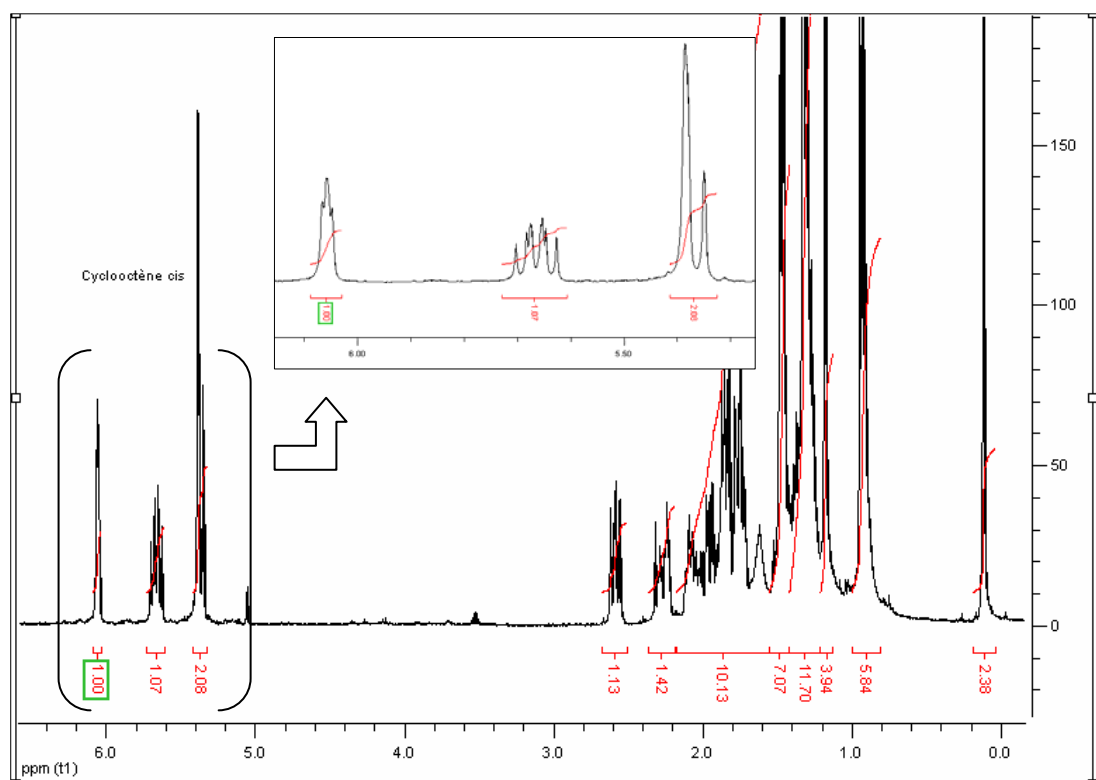
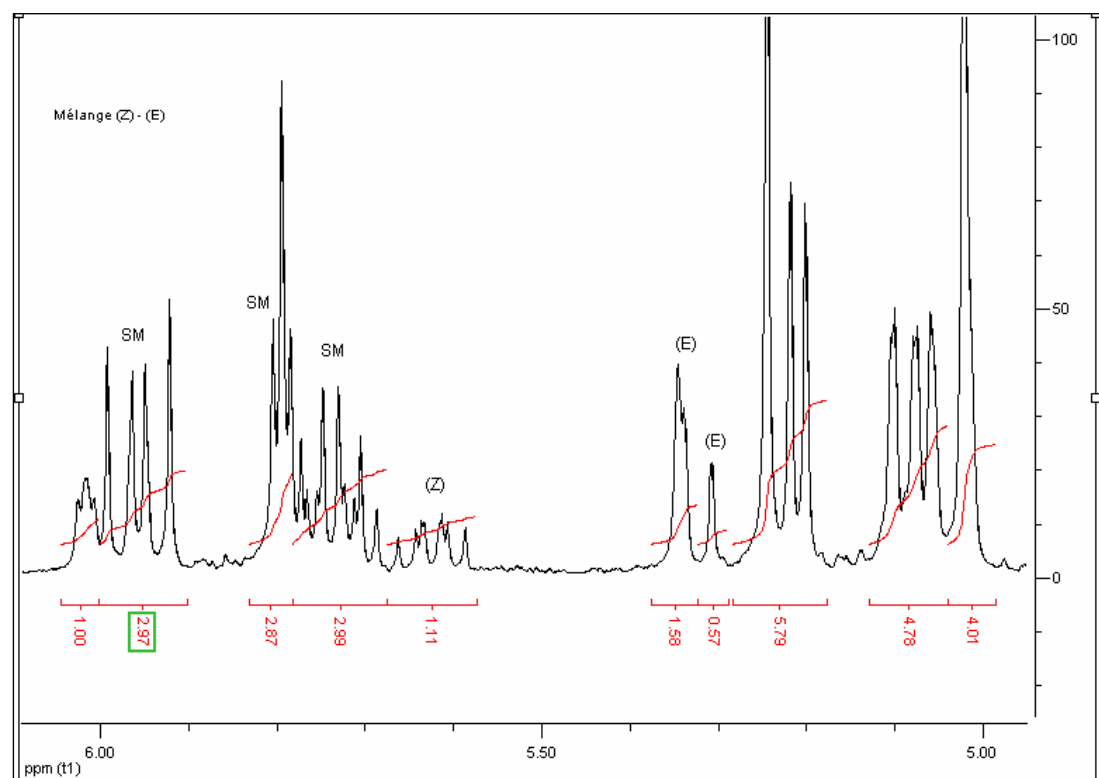
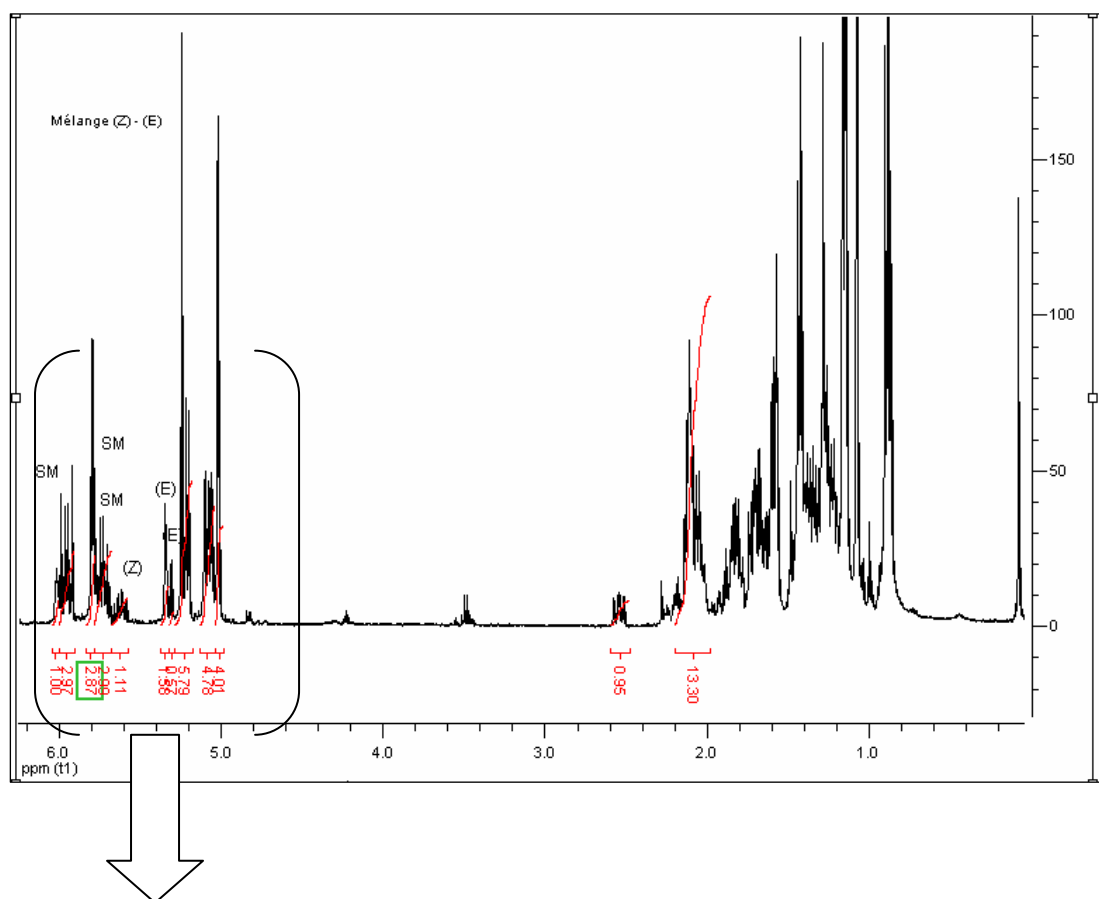


Schéma IV-73 : Cyclisation de l'isomère **4.63b**





La fermeture du cycle B à huit chaînons entre les carbones C10 et C11 est donc tout à fait envisageable par métathèse. Si l'on compare la réactivité de nos précurseurs avec ceux obtenus par Damien Bourgeois, il est clair que le composé **4.63b** cyclise plus facilement pour donner l'isomère (*Z*) (Schéma IV-74). De même, il faut remarquer que le composé **4.63a** ne cyclise pas, contrairement au mauvais diastéréoisomère du couple **DB22**. Par ailleurs, nous avons constaté que l'isomère (*E*) s'isomérisé plus facilement pour donner l'isomère (*Z*).

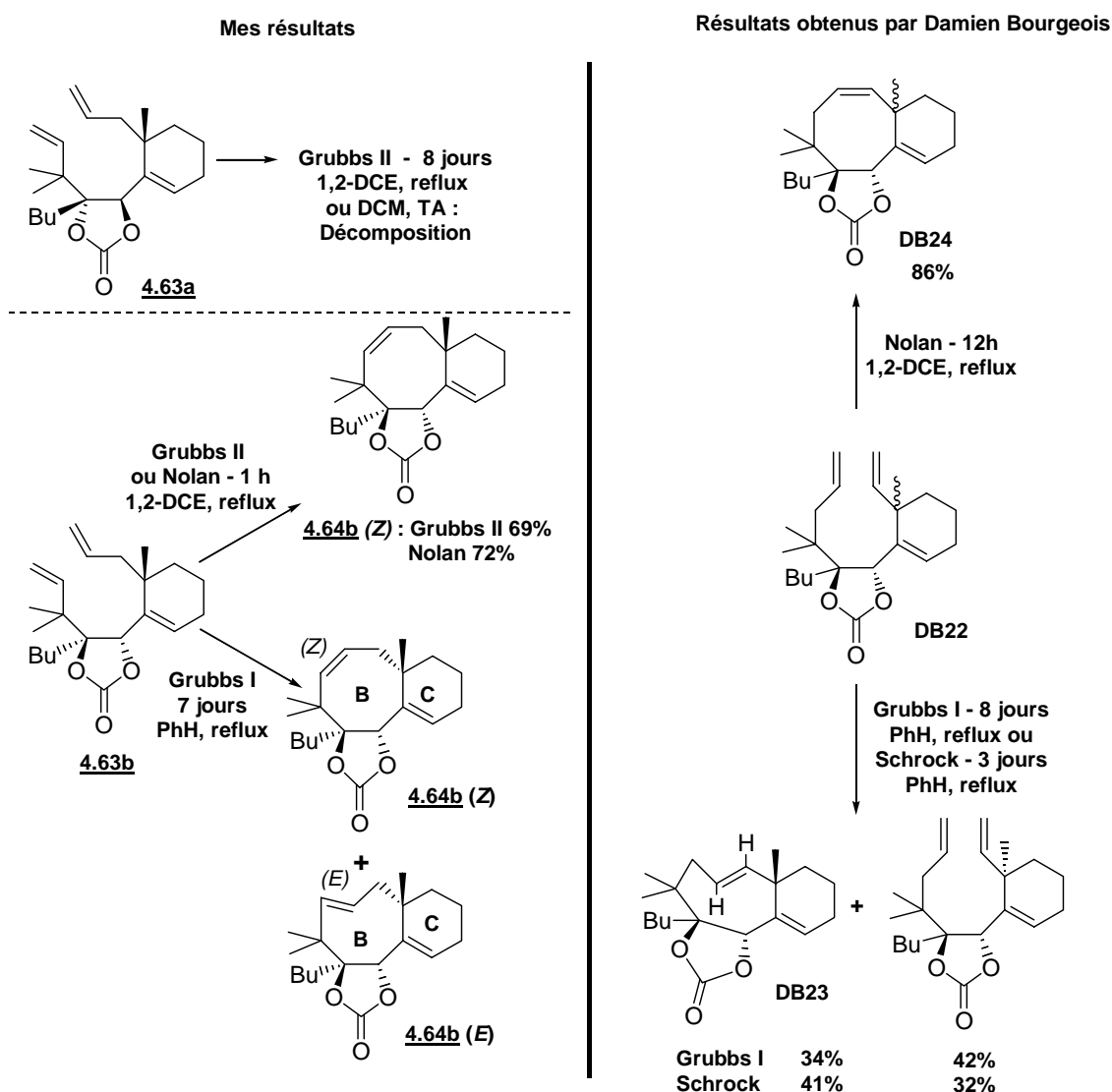


Schéma IV-74 : Comparaison des réactions de métathèse entre les carbones C10-C11 et C9-C10

3. Essai d'oxydation de la double liaison C10-C11

Afin de valider notre stratégie, nous avons essayé de réaliser la dihydroxylation de la double liaison C10-C11. En effet, cette double liaison doit être plus facilement oxydée que la double liaison C9-C10 des composés bicycliques obtenus par Damien Bourgeois.²¹⁴ Afin de différencier les deux doubles liaisons doublement (C10-C11) et triplement (C3-C4) substituées, nous avons utilisé la réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless.²¹⁵ Le but n'est pas de contrôler la configuration des centres stéréogènes formés mais de profiter d'un éventuel effet 'mismatch' qui permettrait d'épargner la double liaison C3-C4. Il faut donc choisir le ligand qui attaquerait cette double liaison de son côté le plus encombré. La théorie est la suivante (Schéma IV-75):

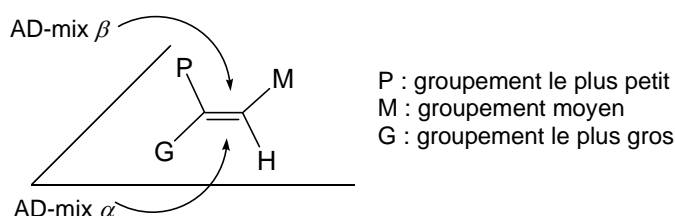


Schéma IV-75 : Contrôle du ligand dans la réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless

Dans notre cas, l'élément stérique le plus encombrant proche de la double liaison C3-C4 est le groupement méthyle en C8. Celui-ci est orienté vers la face β de la molécule. En choisissant comme réactif l'AD-mix β , il est peu probable que la liaison C3-C4 puisse être oxydée. De plus, les fonctions hydroxyles seraient installées en C10 et C11 du côté β également, ce qui correspond à la configuration naturelle du groupement oxygéné en position C10 du taxol.

Le cyclooctène **4.64b** a donc été dissous dans un mélange de *tert*-butanol, d'acétone et d'eau, et placé en présence d'AD-mix β et de méthylsulfonamide (Schéma IV-76).²¹⁶

²¹⁴ C'est en tout cas une remarque fournie par le Dr. Siméon Arseniyadis et inspirée des résultats de son groupe. Il travaille en effet sur des systèmes assez semblables obtenus par une stratégie similaire de type C->BC->ABC mettant en jeu une fragmentation de type Grob. Celle-ci fournit le cycle B avec une double liaison C9-C10. L'oxydation allylique en C11 est là encore impossible.

Pour les résultats les plus récents :

Hamon, S.; Birlirakis, N.; Toupet, L.; Arseniyadis, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4082.

²¹⁵ Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

²¹⁶ Le composé **3.64b** est auparavant dissous dans l'éther et lavé plusieurs fois avec une petite quantité d'eau. Cette méthode permet d'éliminer les déchets de catalyseur de métathèse, présents en très petite quantité, mais qui ont pour effet d'empoisonner l'AD-mix α ou β . Se référer à : Royer, F., *Thèse de doctorat*, ENSTA, **2004**.

Cependant, au bout d'une semaine d'agitation à température ambiante, aucune réaction n'avait eu lieu et le produit de départ a été intégralement récupéré.

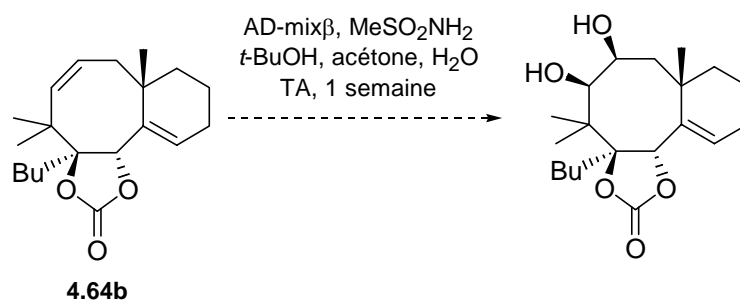


Schéma IV-76 : Essai de dihydroxylation asymétrique de Sharpless

Cet échec n'est pas suffisant pour invalider notre stratégie. En effet, le cyclooctène est peut-être trop encombré, en particulier par le groupement *gem*-diméthyle en α , pour permettre l'approche de l'AD-mix β . Il est nécessaire de tenter la réaction de dihydroxylation dans des conditions non asymétriques (OsO_4 , NMO) avant de clôturer prématurément cette approche. Cependant, par manque de temps et de produit de départ, cet essai n'a pas pu être tenté.

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre stratégie nous a permis de synthétiser des intermédiaires hautement fonctionnalisés proches du modèle de départ (Schéma IV-77).

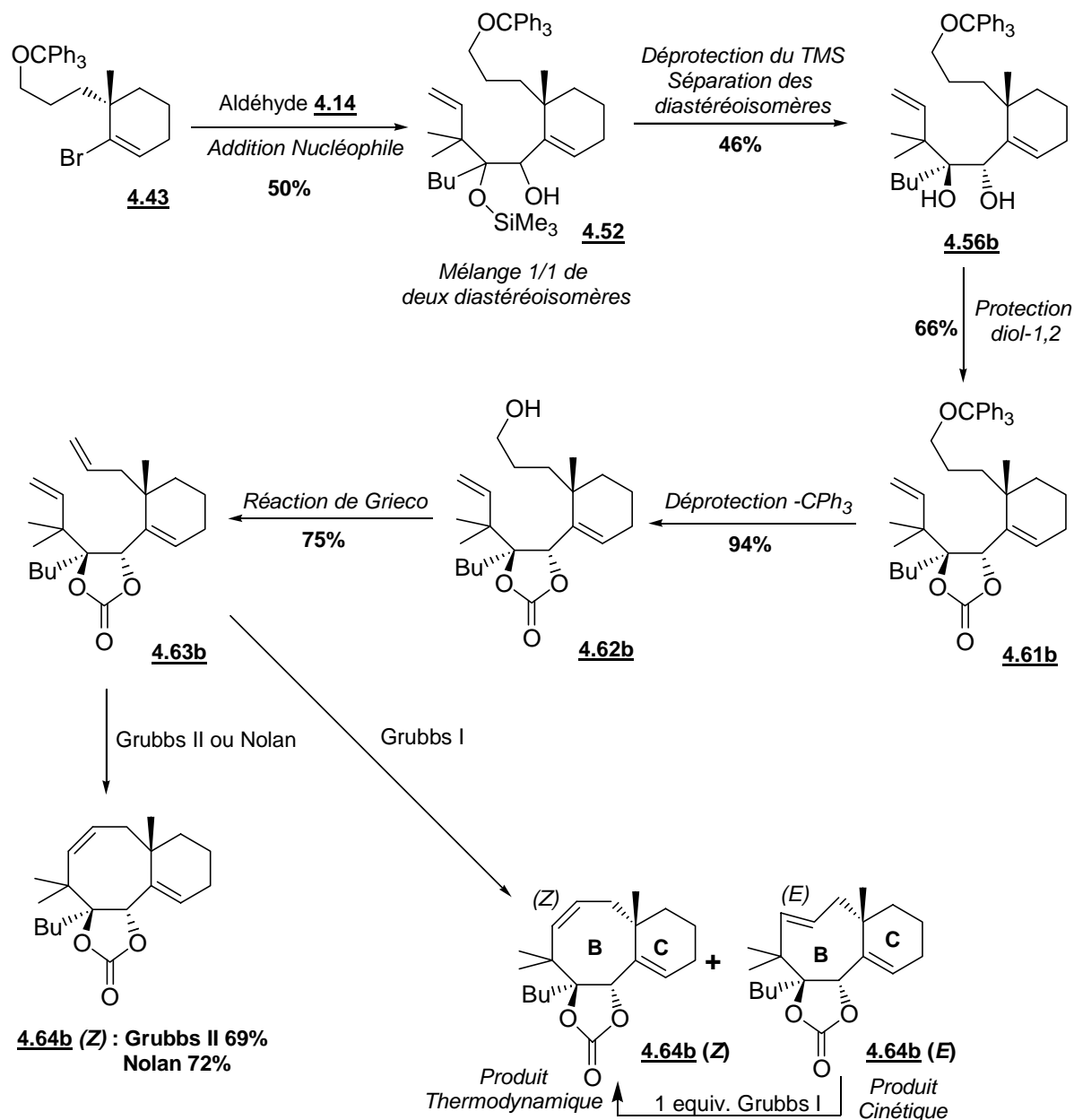


Schéma IV-77 : Obtention de bicycles BC du taxol

La préparation des précurseurs de métathèse s'est avérée un véritable challenge, dès les premières étapes. Cependant nous avons mis au point une méthode d'obtention de ces composés efficace et reproductible.

Plusieurs approches ont ensuite été envisagées afin d'augmenter le degré de fonctionnalisation des composés obtenus. La voie de synthèse du cycle C modèle est désormais bien maîtrisée, et donne de très bons résultats. La synthèse de l'aldéhyde fonctionnalisé permettant la préparation d'un squelette tricyclique des taxanes a été défrichée, et donnera sans doute prochainement des résultats encourageants.

Grâce à cette méthode de synthèse, une synthèse convergente du squelette des taxanes a été étudiée, ce qui a permis l'obtention de nouveaux résultats particulièrement intéressants pour la synthèse de cyclooctènes hautement fonctionnalisés.

Les perspectives sont multiples. Il convient tout d'abord de modifier le groupement cyclique en C1-C2 afin d'obtenir de nouveaux cyclooctènes et de voir si le mauvais diastéréoisomère cyclise (Schéma IV-77):²¹⁷

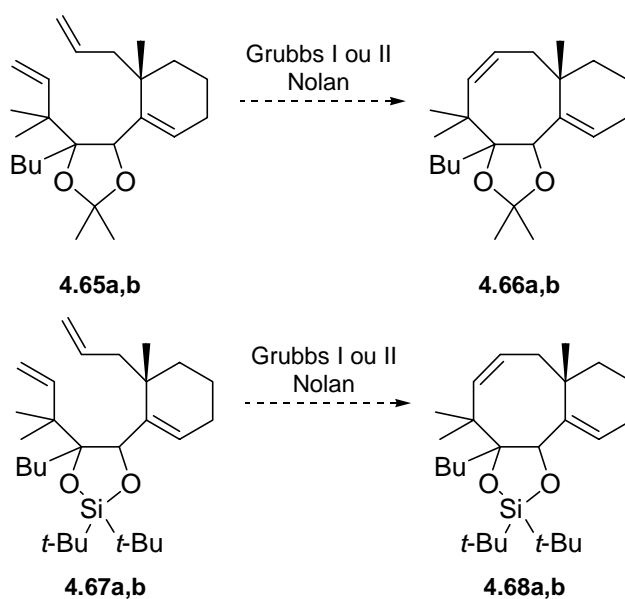


Schéma IV-78 : Groupements protecteurs cycliques à tester

²¹⁷ Les groupements protecteurs cycliques tels que le silylène ou l'acétal exercent en effet une contrainte plus faible que le groupement carbonate.

L'axe suivant à investiguer est la préparation d'un nouvel aldéhyde fonctionnalisé. Nous avons choisi de protéger la fonction carbonyle de l'aldéhyde fonctionnalisé **4.23** sous la forme d'un acétal afin de ne pas être embarrassé par des mélanges de diastéréoisomères. Cependant, une réduction énantiosélective de la fonction cétone du β -cétoester par hydrogénation asymétrique suivie d'une protection judicieusement choisie permettrait de diminuer l'encombrement stérique de la chaîne portant la cétone. Dans ce cas, la réaction de cyanation asymétrique permettrait peut-être la formation d'un unique diastéréoisomère (Schéma IV-78). Si de plus la réaction de dihydroxylation de la liaison C10-C11 est réussie, il serait alors possible d'obtenir le squelette tricyclique ABC du taxol.

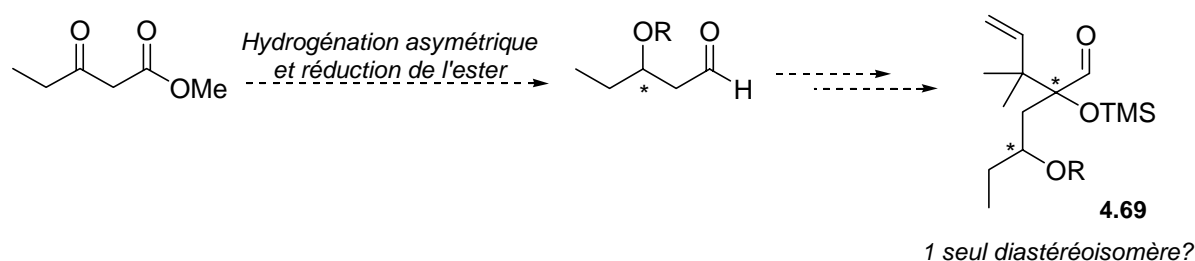


Schéma IV-79 : Perspectives pour la formation de l'aldéhyde fonctionnalisé

De plus, il peut être intéressant de revenir aux réactions d'additions nucléophiles mettant en jeu l'aldéhyde **DB18** synthétisé par Damien Bourgeois, et comportant un carbone supplémentaire. En effet, cela permettrait la préparation rapide d'analogues du taxol comportant un cycle à neuf chaînons (Schéma IV-79). Il serait intéressant de comparer les résultats obtenus lors de ces réactions de métathèse avec ceux obtenus lors de la formation des cyclooctènes.

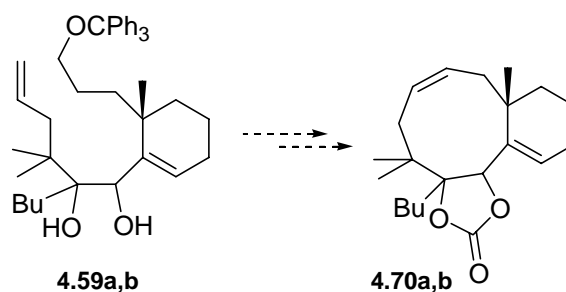


Schéma IV-80 : Obtention d'analogues possédant un cycle à neuf chaînons

Enfin, il est également envisageable d'ajouter la fonctionnalité oxygénée manquante en position C7. Nous avons fait quelques essais dans ce but. Notre stratégie est évoquée dans le paragraphe suivant. Nous démontrons ainsi que la modification du cycle C afin d'incorporer la fonctionnalité oxygénée manquante en C7 peut se réaliser facilement, de manière stéréosélective et sans étape supplémentaire.

VII. ANNEXE :

PREPARATION D'UN CYCLE C FONCTIONNALISE EN C7²¹⁸

1. Rétrosynthèse

Une stratégie permettant de préparer un précurseur du cycle C possédant la fonctionnalité oxygénée en C7 a été étudiée en parallèle. Cette stratégie est évoquée ci-dessous (Schéma IV-80) :

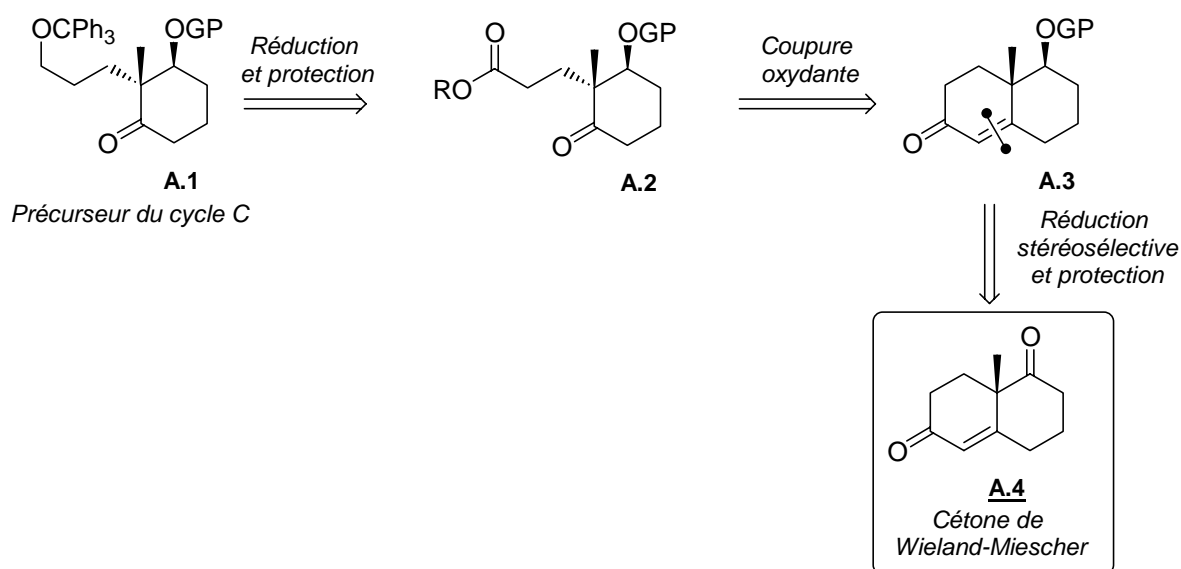


Schéma IV-81 : Préparation d'un précurseur fonctionnalisé du cycle C

La cétone **A.1** pourrait être préparée en quelques étapes à partir de la cétone de Wieland-Miescher **A.4**. En effet, celle-ci subirait tout d'abord une réduction chimio- et diastéréosélective, de manière à laisser intacte la fonctionnalité énone moins réactive. Après protection de l'hydroxyle secondaire obtenu, la double liaison conjuguée de **A.3** pourrait être oxydée par une réaction de coupure oxydante, afin d'obtenir le composé **A.2** possédant une fonctionnalité cétone sur le cycle, ainsi qu'une fonction acide ou ester à l'extrémité de la chaîne latérale. La cétone **A.1** serait alors obtenue après réduction de ces deux

²¹⁸ L'ensemble de ces travaux ont été réalisés sous ma supervision par Damien Cartigny, étudiant de l'ENS Cachan qui effectuait un stage en laboratoire dans le cadre de sa première année de magistère. Je le remercie vivement pour sa participation à mes travaux de thèse.

fonctionnalités, protection de l'hydroxyle primaire et oxydation de la fonction hydroxyle secondaire.

2. Préparation de la cétone de Wieland-Miescher A.4²¹⁹

La 2-méthylcyclohexanedione et la méthylvinylcétone sont mises en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique et d'hydroquinone (Schéma IV-81). Après une heure à 75°C, la tricétone A.5 est extraite du milieu réactionnel, puis dissoute dans le DMSO avec une quantité catalytique de (*L*)-proline, pendant 6 jours. A l'issue de la réaction, la cétone de Wieland-Miescher A.4 est obtenue sous la forme d'un mélange de deux énantiomères en proportions inégales. En effet, la mesure du pouvoir rotatoire de cette dicétone brute donne une valeur non nulle.

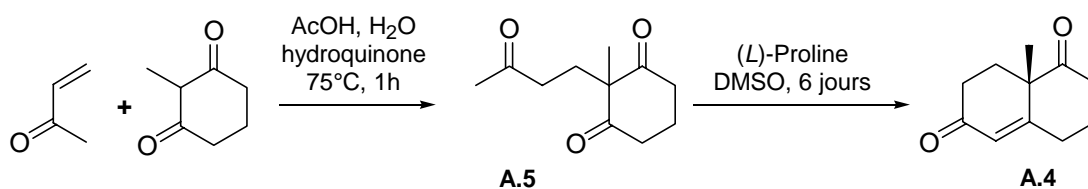


Schéma IV-82 : Préparation de la cétone de Wieland-Miescher A.4

Il est alors possible de recrystalliser le composé A.4 en ensemençant le mélange des deux énantiomères avec des cristaux de l'énantiomère désiré pur. Après une première recrystallisation, nous avons obtenu le composé A.4 avec un pouvoir rotatoire de +93.6° (le pouvoir rotatoire de ce composé énantiomériquement pur est de +100° dans la littérature). Par recrystallisations successives, il est possible de se rapprocher davantage de cette valeur. Toutefois, nous avons choisi de ne pas purifier ce composé pour réaliser les tests des réactions suivantes.

La première étape correspond à l'addition conjuguée de l'énolate thermodynamique de la 2-méthyl-1,3-cyclohexanone sur la méthylvinylcétone (Schéma IV-82).

²¹⁹ Gutzwiller, J.; Buchschacher, P.; Fürst, A. *Synthesis* **1977**, 167.

Buchschacher, P.; Fürst, A. *Org. Synth.* **1985**, 63, 37.

Buchschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth.* **1990**, 7, 368.

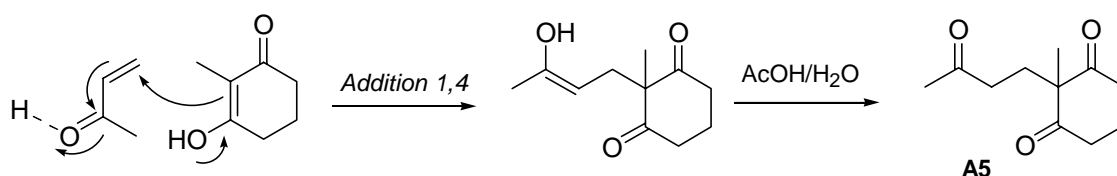


Schéma IV-83 : Addition conjuguée sur la méthylvinylcétone

Le mécanisme de l'annélation de Robinson catalysée par la (*L*)-proline n'est pas complètement élucidé. Cette catalyse organique a été découverte simultanément par Hajos et coll.²²⁰ et Eder et coll.²²¹ Initialement, Hajos et coll. ont proposé deux mécanismes différents. En effet, deux intermédiaires peuvent être formés à partir de la tricétone **A.5** et la (*L*)-proline (Schéma IV-83):

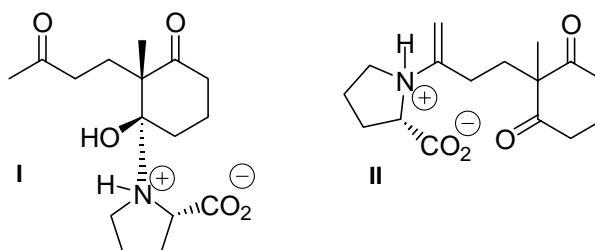


Schéma IV-84 : Intermédiaires formés lors de l'annélation de Robinson

Le premier intermédiaire **I** est une carbinol amine formée grâce à l'attaque de la proline sur l'une des fonctions cétones portées par le cycle à six chaînons. Le second intermédiaire **II** est une énamine due à l'attaque de la proline sur la fonction cétone de la chaîne latérale. Certains mécanismes proposés favorisent plutôt la formation de l'énamine **II** au cours de la réaction (Schéma IV-84).²²²

²²⁰ German Offenlegungsschrift (DOS) 2102623, priority Jan. 21, 1970.

Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

²²¹ German Offenlegungsschrift (DOS) 2014757, priority March 20, 1970.

Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492.

Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.

²²² Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031.

Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan, S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 1631.

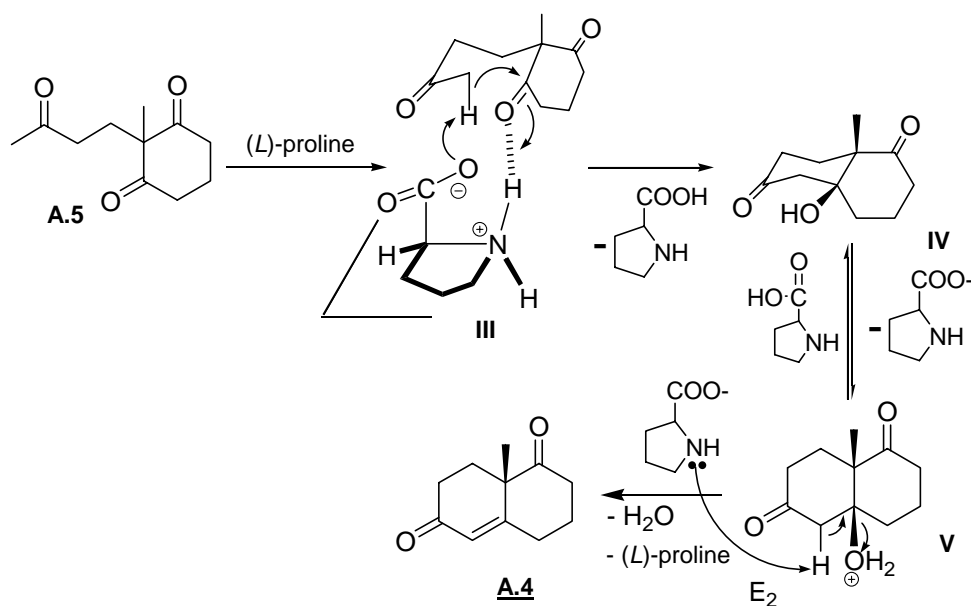


Schéma IV-85 : Mécanisme de formation de la cétone de Wieland-Miescher A.4

La proline étant insoluble dans le DMSO, la réaction doit se produire à la surface des cristaux de ce composé. La formation de l'énolate et le transfert de chiralité doivent être simultanés, ce qui nécessite la formation d'un état de transition tel que **III**. La liaison hydrogène préférentielle entre la fonction carbonyle du cycle et la fonction amine de la proline entraîne la déprotonation de la méthyl cétone par le groupement carboxylate de la proline et par conséquent la cyclisation pour donner la dicétone **IV**. Sa déshydratation est assistée de nouveau par la proline, ce qui permet l'obtention de la cétoénone **A.4**.

L'énantiosélectivité de la réaction s'explique par l'existence de la liaison hydrogène entre la tricétone **A.5** et la proline. La réaction ayant lieu à la surface des cristaux de proline, la seule conformation possible pour **A.5** est celle où le méthyle est dirigé du côté β du plan de la molécule.

Ce mécanisme a récemment été corrélé par des calculs mettant en évidence les états de transition énergétiquement favorisés.²²³

3. Réduction de la fonction cétone et protection

La réduction sélective de la fonction cétone a tout d'abord été tentée selon un mode opératoire mis au point par Boyce et coll.²²⁴ La réaction est réalisée à l'aide du NaBH_4 à 0°C

²²³ Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766.

²²⁴ Boyce, C. B. C.; Whitehurst, J. S. *J. Chem. Soc.* **1960**, 43, 2681.

dans l'éthanol. Cependant, lorsque nous avons réalisé cet essai, nous avons constaté la réduction des deux fonctions cétone et énone. La température du milieu réactionnel est alors descendue à -78°C et la réaction est stoppée au bout de 15 minutes, ce qui permet l'obtention du composé **A.6** (Schéma IV-85).²²⁵ L'attaque de l'hydrure se déroule exclusivement du côté le moins encombré, donc par la face α de la molécule, ce qui explique la stéréochimie de l'alcool obtenu.

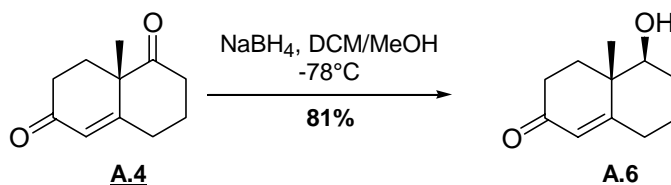


Schéma IV-86 : Réduction sélective de la fonction cétone

La fonction hydroxyle de **A.6** a été protégée par un groupement -TBS , dans des conditions classiques, afin d'obtenir le composé **A.7** (Schéma IV-86).

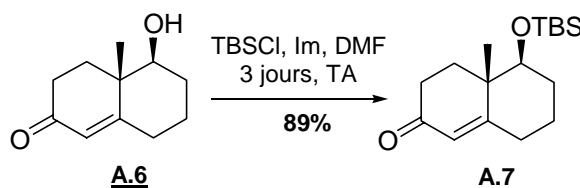


Schéma IV-87 : Protection du groupement hydroxyle

4. Coupure oxydante de la double liaison

Le premier essai est réalisé à l'aide d'un catalyseur au ruthénium, dans les conditions développées par Yang et coll.,²²⁶ inspirées des résultats de Sharpless et coll.²²⁷ sur la coupure oxydante de doubles liaisons par le catalyseur RuCl_3 . La réaction est réalisée en présence d'oxone (KHSO_5) qui joue un rôle d'oxydant, de NaHCO_3 qui joue le rôle de tampon, dans un système de solvants homogène (eau/acétonitrile).²²⁸

Cheung, W. S.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11001.

²²⁵ Ward, D. E.; Rhee, C. K.; Zoghalb, W. M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 517.

Aav, R.; Kanger, T.; Pehk, T.; Lopp, M. *Synlett* **2000**, 529.

²²⁶ Yang, D.; Zhang C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4818.

²²⁷ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.

²²⁸ Le mécanisme de la réaction est le suivant :

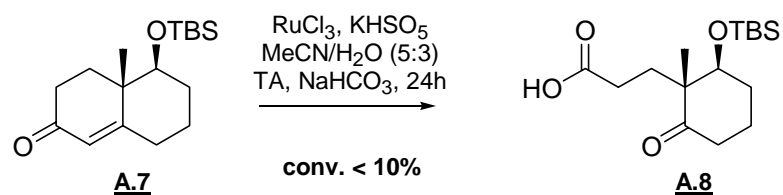


Schéma IV-88 : Premier essai de coupure oxydante

Cependant, après une journée, la réaction n'a quasiment pas avancé.

Les essais suivants font recours à une méthode classique : l'ozonolyse.²²⁹ Nous choisissons de réaliser la réaction dans le méthanol, en espérant la formation de l'ester méthylique selon le mécanisme suivant (Schéma IV-88) :

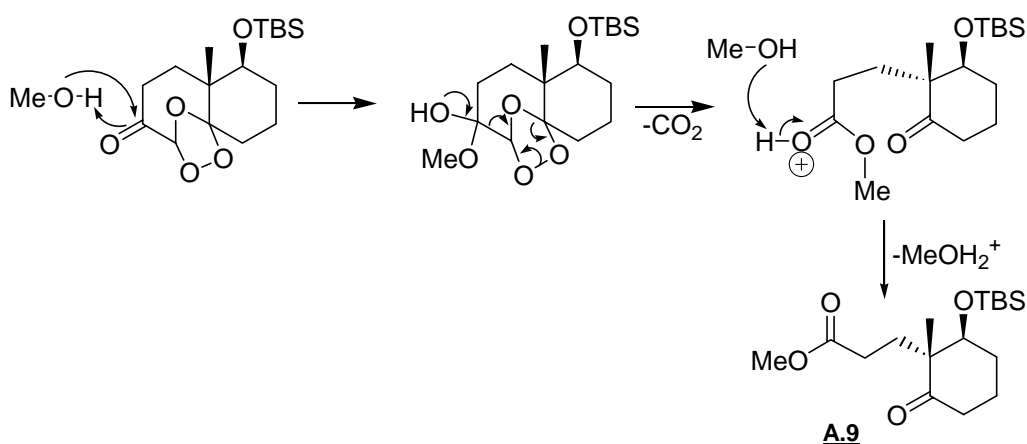
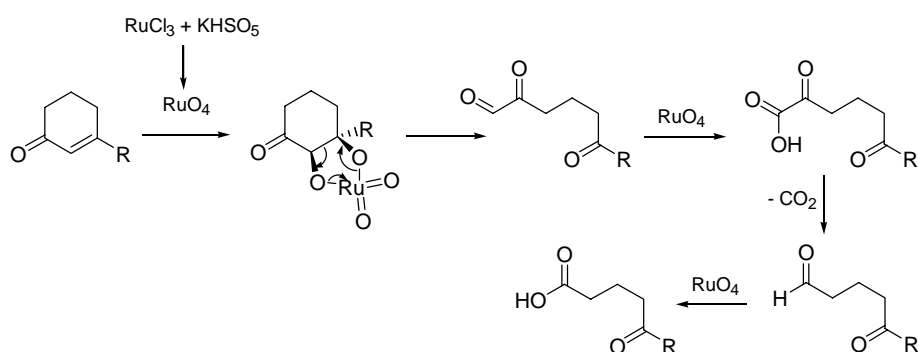


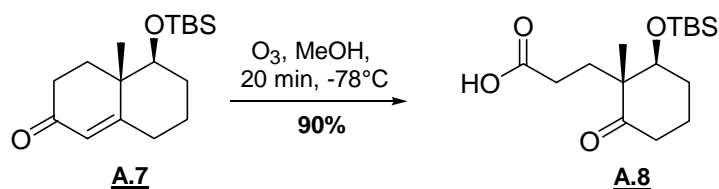
Schéma IV-89 : Mécanisme possible de réarrangement de l'ozonide par le méthanol

Cependant, à l'issue de la réaction, nous constatons que le produit formé est l'acide correspondant **A.8** (Schéma IV-89). Il semble donc que le réarrangement de l'ozonide soit réalisé par l'eau présente dans le méthanol, plutôt que le méthanol lui-même.



Webster, F. X.; Rivas-Enterrios, J.; Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 689.

²²⁹ Cella, J. A. *Synth. Comm.* **1983**, 13, 93.



L'acide **A.8** obtenu est très peu visible sur la plaque CCM. Nous avons donc choisi d'engendrer l'ester méthylique à partir de l'acide brut, en espérant que l'ester donne une tache plus intense sur la CCM, ce qui pourrait permettre une meilleure purification. Pour cela, l'acide **A.8** est dissous dans le méthanol,²³⁰ et du triméthylsilyldiazométhane est ajouté jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux (Schéma IV-90). Cette réaction n'est pas optimisée, une grande partie de produit de départ a été récupérée à l'issue de la réaction.

5. Suite de la synthèse

²³⁰ Pour cette réaction, le méthanol a été choisi comme solvant afin d'enchaîner les deux étapes ozonolyse et estérification par la suite.
Arasappan, A.; Chen, K. X.; Njoroge, F. G.; Parekh, T.; Girijavallabhan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3923.

La cétone **A.10** pourrait être préparée de la même manière que la cétone **4.32** :²³¹ les fonctions ester et cétone seraient réduites, puis l'alcool primaire serait protégé par un groupement $-\text{CPh}_3$, et enfin la fonction hydroxyle secondaire serait oxydée pour retrouver la fonction carbonyle.

Il est cependant possible d'envisager une autre stratégie (Schéma IV-92).

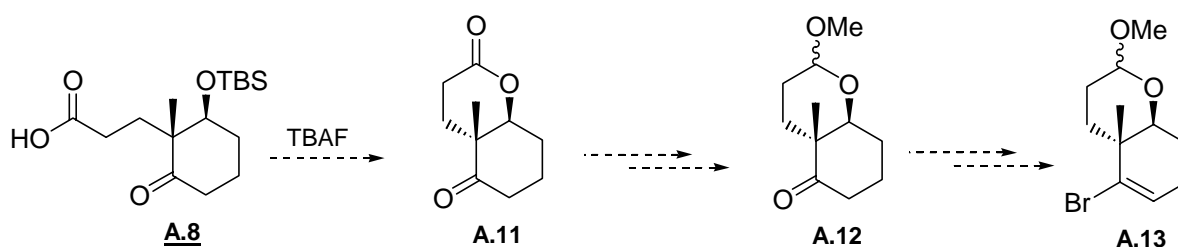


Schéma IV-93 : Préparation du lactol **A.12** à partir de l'acide **A.8**

Le groupement protecteur de l'hydroxyle en C7 pourrait être déprotégé dans des conditions basiques, ce qui permettrait la cyclisation spontanée de la lactone **A.11**. Si la fonction lactone est ensuite transformée en plusieurs étapes en méthyl cétal **A.12**, ce composé peut ensuite subir toutes les transformations nécessaires à l'obtention du composé bromé vinylique correspondant, ainsi que l'addition nucléophile sur l'aldéhyde représentant le cycle A. Cette stratégie a l'avantage de nécessiter un petit nombre d'étapes. Elle permet également de s'affranchir de l'encombrement stérique de la chaîne latérale des composés évoqués au chapitre précédent, ce qui pourrait ainsi rendre plus réactif le composé **A.13**.

Un intermédiaire fonctionnalisé en C7 (l'ester **A.9**) a ainsi pu être obtenu facilement, et de manière originale. L'obtention d'une cétone précurseur du cycle C peut être réalisée par des méthodes déjà mises au point et optimisées (comme décrit précédemment) ou faire appel à une nouvelle stratégie utilisant cette fonctionnalité oxygénée supplémentaire, et particulièrement intéressante du point de vue synthétique. Nous avons ainsi démontré la faisabilité de la rétrosynthèse envisagée. Les résultats sont très prometteurs.

²³¹ Voir ch III page 138.

PARTIE EXPERIMENTALE

General

Melting points (M.p.) were determined on a REICHERT apparatus and are uncorrected.

Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm^{-1}).

^1H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; hex, hexuplet; hept, heptuplet; oct, octuplet and m, multiplet), integration and coupling constants (J in Hertz, Hz).

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteriochloroform (77.00 ppm). Assignments were obtained using J-mod or DEPT experiments, and when necessary, COSY and HSQC experiments.

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct injection or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electron impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI, NH_3) or methane (CI, CH_4). Mass spectrum data are reported as m/z .

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed with a Jeol GC Mate II apparatus, by direct introduction of the compound, in magnet mode.

Flash chromatography was performed using silica gel 60, 230-400 mesh.

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plates of silica gel 60F

254. Visualisation was performed with a UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin / sulphuric acid as developing agents.

- ◆ Anisaldehyde solution was prepared in ethanol (338 mL) with anisaldehyde (9.2 mL), acetic acid (3.8 mL), concentrated sulphuric acid (12.5 mL) and stored at 4°C.
- ◆ Ceric ammonium molybdate was prepared in water (900 mL) with $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4.0 g), MoNH_4 (100 g) and concentrated sulphuric acid (100 mL).
- ◆ Vanillin / sulphuric acid was prepared as follows: vanillin (5.0 g) was dissolved in ethanol (100 mL) followed by careful addition of sulphuric acid (1.5 mL).
- ◆ KMnO_4 solution was prepared in water (300 mL) with KMnO_4 (3.0 g), K_2CO_3 (20 g) and acetic acid (0.25 mL).
- ◆ Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

Microanalyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241-instrument operating at the D-line of Na and are reported as follows: $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: (g/10 mL, solvent).

X-Ray structures were solved by Dr. Louis Ricard at the DCPH, Ecole Polytechnique, using a Nonius KappaCCD diffractometer, φ and ω scans, $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$), graphite monochromator, $T = 150 \text{ K}$, structure solution with SIR97 and refined in SHELXL-97 by full matrix least-squares using anisotropic thermal displacement parameters for all-non hydrogens atoms.

Titration of organometallic bases:

To a solution of di-*tert*-butyl-*para*-cresol (375 mg, 1.70 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (6.8 mL) at 0°C was added the solution to be titrated with a syringe (1 mL = 1.7 M). The addition was stopped after the colourless mixture turned to orange.

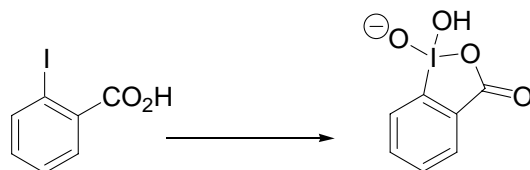
Solvent distillation:

- ◆ Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether were distilled from sodium-benzophenone.
- ◆ Dichloromethane (DCM), dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethyl formamide (DMF), and amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine) were distilled from calcium hydride.
- ◆ Toluene was kept on pre-activated 4 Å molecular sieves.

Usual procedures:

- ◆ All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.
- ◆ Bulb-to-bulb distillations were performed on a Büchi GKR 51 Kugelrohr apparatus.
- ◆ Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated.

Preparation of IBX¹



Potassium bromate (88.9 g, 0.53 mol, 1.32 equiv) was added over 30 min to a vigorously stirred mixture of 2-iodobenzoic acid (100 g, 0.40 mol) and sulphuric acid (0.73 M, 860 mL, 39 mL of concentrated sulfuric acid diluted to 1 L). During the addition the temperature was kept below 55°C. The mixture was then warmed to 65°C and stirred for 3-4 h. It was then cooled to 0°C, filtered and the white solid was washed with water (1 L) and twice with absolute ethanol (50 mL). It was then dried under vacuum overnight.

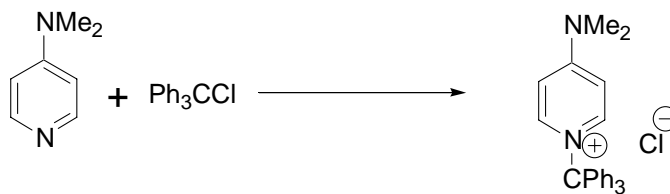
Preparation of [Pd(PPh₃)₄]²



PdCl₂ (0.5 g, 2.8 mmol) and PPh₃ (3.7 g, 14.0 mmol, 5.0 equiv) were placed in a 50 mL three-necked flask under argon and dissolved in freshly distilled DMSO (33 mL). The mixture was then heated for 30 min at 150-160°C, and turned from yellow to dark red. The oil bath was then removed, and 3 min later NH₂NH₂·H₂O (0.6 mL, 11.0 mmol, 4.0 equiv) was rapidly added. The solution became bright yellow, and was allowed to cool to RT. The yellow solid was filtered under argon, washed with absolute ethanol (50 mL) and distilled diethyl ether (50 mL). It was then dried under vacuum for 2 h.

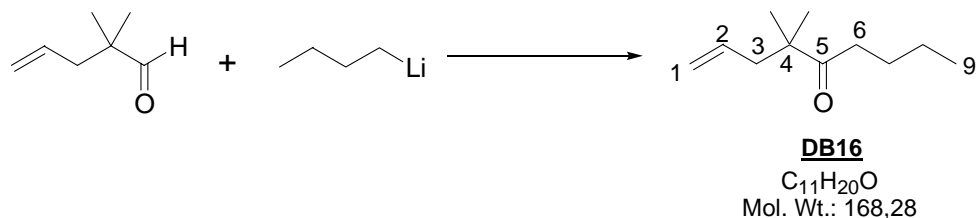
Preparation of PMBB³

A solution of PMB-OH (2.5 g) in diethyl ether (10 mL) was shaken with hydrobromic acid (48% sol in water, 5 mL) in a separatory funnel. The organic phase was then washed with aqueous sodium bromide (sat., 20 mL), dried over K₂CO₃, filtered and concentrated *in vacuo*.

Preparation of 4-dimethylamino-*N*-triphenylmethyl pyridinium chloride⁴

Freshly recrystallised trityl chloride (3.07 g, 11.0 mmol, 1.10 equiv) and DMAP (1.22 g, 10.0 mmol) in DCM (20 mL) were stirred for 30 min at RT. Addition of diethyl ether (100 mL) precipitated the product which was filtered, washed with diethyl ether and dried under vacuum for 2 h.

Part I

4,4-Dimethylnon-1-en-5-one DB16

A crystal of 2,2'-bisquinoline was added to a solution of 2,2-dimethylpent-4-enal (5.0 g, 44 mmol, 90% techn.) in dry THF (100 mL). The resulting solution was cooled to -78°C and *n*-BuLi (1.5 M in hexanes, 20.0 mL) was added over a period of 15 min, until persistency of a purple colour. The reaction mixture was then quenched with aqueous ammonium chloride (sat., 40 mL), diluted with diethyl ether (100 mL) and allowed to warm to RT. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*100 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL) then brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure.

The crude product was then diluted with acetone (60 mL) and cooled to 0°C . Jones' reagent was added dropwise until persistency of an orange colour. The resulting mixture was stirred for 1 h at 0°C , then methanol (10 mL) was added. After 10 min, the solution was poured into ice-cold water (50 mL) and diluted with diethyl ether (100 mL). The layers were then separated, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*100 mL). The combined organic fractions were washed with water (100 mL), then brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) yielded the desired 4,4-dimethylnon-1-en-5-one **DB16** (2.60 g, 51% yield) as a colourless oil.

B.p. 47°C / 0.1 mm Hg.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 5.71-5.61 (m, 1H, H-2), 5.04-4.99 (m, 2H, H-1), 2.45 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-6), 2.25 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-3), 1.55-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.32-1.22 (m, 2H, CH_2), 1.11 (s, 6H, Me), 0.89 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-9).

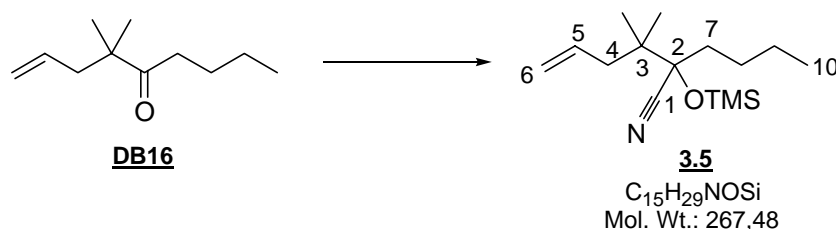
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 215.4 (C-5), 134.1 (C-2), 117.7 (C-1), 47.4 (C-4), 43.9 (C-3), 36.7 (C-6), 25.8 (CH_2), 22.3 (CH_2), 24.0 (Me), 24.0 (Me), 13.9 (C-9).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3077, 2960, 2873, 1705, 1640, 1467, 1365, 1120, 1039, 995, 916.

MS (Cl , NH_3): (m/z) 186 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 169 ($\text{M}+\text{H}^+$), 153, 139, 126.

R_f 0.7 (E/PE 2/98).

2-Butyl-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxyhex-5-enenitrile **3.5**



A catalytic pinch of dry ZnI_2 was added to a solution of 4,4-dimethylnon-1-en-5-one **DB16** (3.80 g, 22.6 mmol) in dry DCM (50 mL), then TMSCN (4.50 mL, 33.9 mmol, 1.50 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was heated at reflux for 2h then cooled to RT. The solvent and excess TMSCN were evaporated at reduced pressure (with a NaOCl/NaOH trap). Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 2/100) afforded the desired 2-butyl-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxyhex-5-enenitrile **3.5** (3.00 g, 50% yield) as a colourless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 5.85 (ddt, 1H, $J = 17.5, 10.1, 7.4$ Hz, H-5), 5.13 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-6(*cis*)), 5.11 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-6(*trans*)), 2.25-2.14 (m, 2H, H-4), 1.81-1.68 (m, 2H, H-7), 1.65-1.52 (m, 2H, H-8), 1.48-1.36 (m, 2H, H-9), 1.04 (s, 3H, Me), 1.03 (s, 3H, Me), 0.99 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10), 0.30 (s, 9H, TMS).

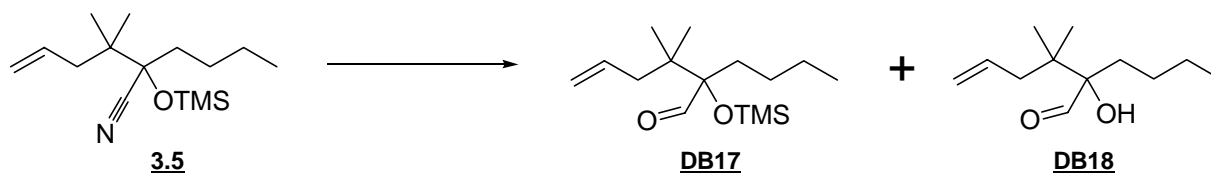
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 134.5 (C-5), 120.6 (C-1), 118.0 (C-6), 80.9 (C-2), 42.1 (C-3), 41.1 (C-4), 35.6 (CH_2), 27.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 21.9 (Me), 21.8 (Me), 14.0 (C-10), 1.78 (TMS).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3078, 2963, 2876, 2345, 1640, 1560, 1470, 1391, 1370, 1254, 1132, 1074, 1043, 997.

MS (CI, NH₃): (m/z) 285 (M+NH₄⁺), 219, 186, 169.

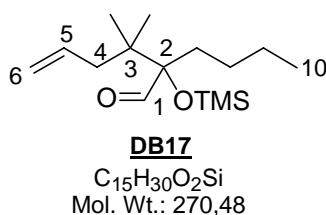
R_f 0.9 (E/PE 2/98).

Reduction and hydrolysis of the nitrile functionality:



The cyanohydrine **3.5** (3.00 g, 11.2 mmol) was dissolved in diethyl ether (40 mL) and cooled to -78°C. DIBAL-H (25.0 mL, 1 M in hexanes, 24.7 mmol, 2.2 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 h, then warmed to 0°C and stirred for 1 h. The reaction was quenched by addition of ethyl acetate (4 mL), diluted with diethyl ether (150 mL) and allowed to warm to RT. Silica (40 g) was added to the solution, which was then placed at -20°C overnight. The mixture was warmed to RT and the silica was filtered off. The solvent was evaporated at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 1/99) afforded the desired 2-butyl-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxyhex-5-enal **DB17** (721 mg, 32% yield) as a colourless oil, as well as 2-butyl-2-hydroxy-3,3-dimethylhex-5-enal **DB18** (71 mg, 4% yield) as a colourless oil.

2-Butyl-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxyhex-5-enal **DB17**



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 9.68 (s, 1H, H-1), 5.78 (ddt, 1H, $J = 17.5, 10.0, 7.4$ Hz, H-5), 5.05 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-6(*cis*)), 5.01 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz, H-6(*trans*)), 2.14 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.4$ Hz, H-4), 2.07 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.4$ Hz, H-4), 1.88-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.68-1.61 (m, 1H, CH_2), 1.43-1.23 (m, 3H, CH_2), 0.98-0.96 (m, 1H, CH_2), 0.93 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 3H, Me), 0.89 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-10), 0.16 (s, 9H, TMS).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 205.2 (C-1), 134.9 (C-5), 117.7 (C-6), 88.7 (C-2), 41.7 (C-4), 41.5 (C-3), 31.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.2 (CH_2), 22.2 (Me), 22.2 (Me), 13.9 (C-10), 2.9 (TMS).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3072, 2959, 2874, 1734, 1639, 1468, 1248, 1145, 1082, 840, 754.

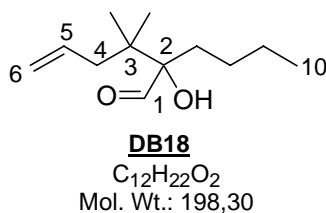
MS (CI, NH_3): (m/z) 305, 288 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 271 ($\text{M}+\text{H}^+$), 253, 181, 90.

R_f 0.9 (E/PE 2/98).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 66.61; H, 11.18.

Found: C, 66.61; H, 11.18.

2-Butyl-2-hydroxy-3,3-dimethylhex-5-enal **DB18**



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 9.76 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-1), 5.79 (ddt, 1H, $J = 17.4, 10.4, 7.4$ Hz, H-5), 5.06 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-6(*cis*)), 5.02 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, H-6(*trans*)), 3.38 (s, 1H, OH), 2.18 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.4$ Hz, H-4), 2.06 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.4$ Hz, H-4), 1.94-1.87 (m, 1H, CH_2), 1.77-1.70 (m, 1H, CH_2), 1.33-1.23 (m, 3H, CH_2), 0.97 (s, 3H, Me), 0.95 (s, 3H, Me), 0.86 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-10), 0.82-0.76 (m, 1H, CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 206.0 (C-1), 134.4 (C-5), 118.0 (C-6), 84.0 (C-2), 41.6 (C-4), 40.5 (C-3), 29.7 (CH_2), 25.1 (CH_2), 23.1 (CH_2), 21.9 (Me), 21.8 (Me), 13.9 (C-10).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3505, 3075, 2959, 2873, 1719, 1639, 1468, 1338, 1248, 914, 641.

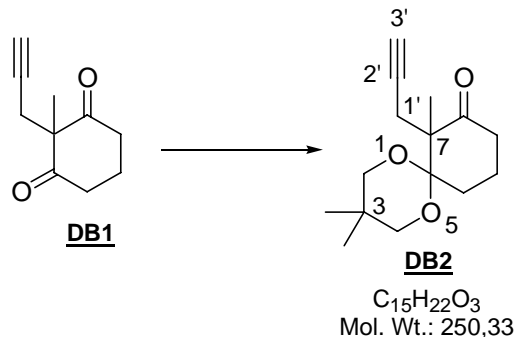
MS (CI, NH_3): (m/z) 220, 216 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 199 ($\text{M}+\text{H}^+$).

R_f 0.4 (E/PE 2/98).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 72.68; H, 11.18.

Found: C, 72.83; H, 11.24.

3,3,7-Trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one **DB2**



$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.20 mL, 10 mol %) was added dropwise to a solution of 2-methyl-2-prop-2-ynylcyclohexane-1,3-dione⁵ **DB1** (17.1 g, 100.0 mmol) and 2,2-dimethylpropane-1,3-diol (15.6 g, 150.0 mmol, 1.50 equiv) in CH_2Cl_2 (300 mL). The pink solution was stirred at RT for 2 h, quenched with triethylamine (10 mL) and concentrated *in vacuo*. The resulting crude solid was triturated with diethyl ether (50 mL) and filtered. The white paste was successively washed with ethanol (2*25 mL) and diethyl ether (2*50 mL) to afford the desired 3,3,7-trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one (13.3 g, 51% yield) as a white solid. Repetition of the above procedure on the mother liquors yielded successively two other

fractions of pure 3,3,7-trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one **DB2** (5.7 g and 2.9 g, 22% yield and 11% yield, total yield 84%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3.62 (t, 2H, $J = 11.4$ Hz, H-2 and H-4), 3.34 (dt, 2H, $J = 11.0$, 2.5 Hz, H-2 and H-4), 2.83 (dd, 1H, $J = 17.0$, 2.7 Hz, H-1'), 2.58 (dd, 1H, $J = 17.0$, 2.8 Hz, H-1'), 2.53-2.36 (br m, 2H, CH_2), 2.30-2.14 (m, 2H, CH_2), 1.95 (t, 1H, $J = 2.7$ Hz, H-3'), 1.72-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.37 (s, 3H, Me(C-3)), 1.15 (s, 3H, Me(C-3)), 0.72 (s, 3H, Me(C-7)).

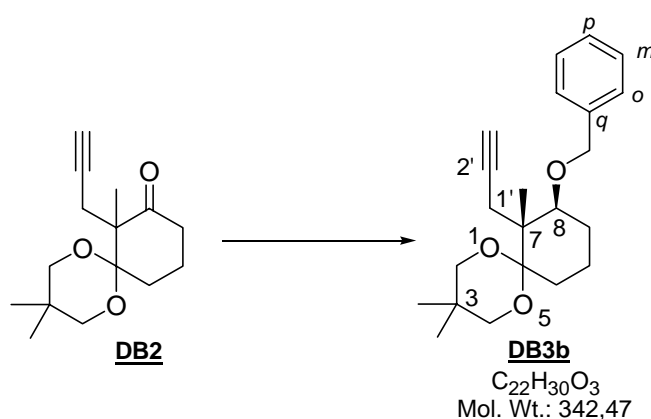
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 209.7 (C-8), 101.9 (C-6), 81.7 (C-2'), 58.0 (C-7), 70.2 (C-2 and C-4), 70.1 (C-3'), 36.8 (C-9), 29.7 (C-3), 23.3 (Me(C-3)), 22.3 (Me(C-3)), 22.3 (C-1'), 21.1 (C-10, C-11), 16.1 (Me(C-7)).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3239, 2870, 1717, 1395, 1124, 1080.

MS (CI, NH_3): (m/z) 268 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), 251 ($\text{M} + \text{H}^+$).

R_f 0.8 (MeOH/DCM 2/98).

(7*R,8*S**)-8-Benzyloxy-3,3,7-trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane **DB3b****



The ketone **DB2** (12.0 g, 47.9 mmol) was added dropwise over 15 min to a suspension of LiAlH_4 (1.22 g, 32.2 mmol, 0.5 equiv) in toluene (120 mL). The reaction mixture was heated for 1 h at 70°C then cooled to 0°C and treated with methanol (25 mL, carefully added). The

mixture was diluted with diethyl ether (150 mL) and stirred overnight with a saturated aqueous solution of Rochelle's salts (100 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*100 mL), and the combined organic fractions were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure.

The crude product was dissolved in THF (100 mL) and added *via* a cannula to a stirred suspension of KH (7.00 g, 52.7 mmol, 1.1 equiv, 30% wt suspension in oil) in THF (100 mL) at RT. Benzyl bromide (6.8 mL, 57 mmol, 1.2 equiv) and a catalytic amount of TBAI (1.20 g, 10% wt) were added to the mixture, which was then heated at reflux for 2 h. Upon completion of the reaction, the mixture was cooled to RT and quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 20 mL). The layers were then separated, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*100 mL), and the combined organic fractions were washed with HCl (1N, 100 mL), water (50 mL) and brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure.

The two diastereomers were separated by flash-chromatography on fine silica (ethyl acetate/petroleum ether: 1/100 then 2/100 then 5/100), to afford the desired (7*R**, 8*S**)-8-benzyloxy-3,3,7-trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane **DB3b** (6.56g, 40% yield over two steps).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.43-7.25 (m, 5H, H Ar), 4.60 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.74 (dd, 1H, *J* = 10.6, 4.5 Hz, H-8), 3.69 (2d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H-2 or H-4), 3.58 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, H-2 or H-4), 3.35 (dd, 1H, *J* = 11.5, 2.5 Hz, H-2 or H-4), 3.33 (dd, 1H, *J* = 11.6, 2.4 Hz, H-2 or H-4), 2.78 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.6 Hz, H-1'), 2.65 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.6 Hz, H-1'), 2.50 (m, 1H, CH₂), 2.00 (m, 1H, CH₂), 1.94 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz, H-3'), 1.61-1.19 (m, 4H, CH₂), 1.26 (s, 3H, Me(C-3)), 1.08 (s, 3H, Me(C-7)), 0.73 (s, 3H, Me(C-3)).

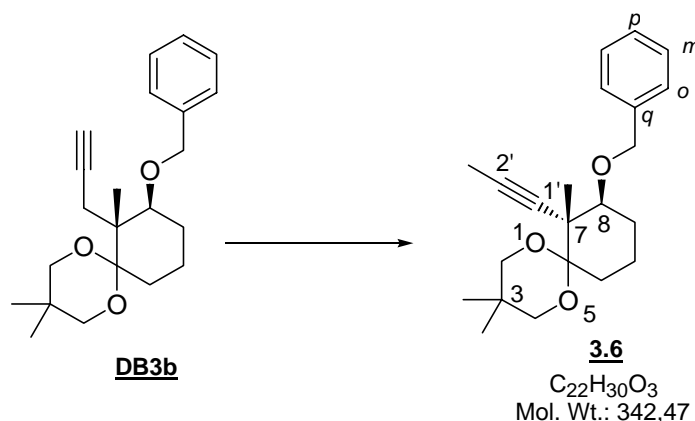
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 140.0 (C-*q*), 128.3 (C-*o*), 127.9 (C-*m*), 127.3 (C-*p*), 101.6 (C-6), 85.4 (C-2'), 80.4 (C-8), 72.1 (Ar-CH₂), 70.3 (C-3'), 69.7 (CH₂), 68.1 (CH₂), 48.0 (C-7), 29.9 (C-3), 26.6 (C-1'), 23.9 (Me(C-3)), 22.7 (Me(C-3)), 23.3 (C-11), 21.6 (CH₂), 18.7 (CH₂), 15.0 (Me(C-7)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3299, 2952, 2865, 2115, 1720, 1453, 1394, 1362, 1210, 1163, 1111, 1090, 1047, 1027, 969.

MS (Cl, NH₃): (*m/z*) 360 (M+NH₄⁺), 343 (M+H⁺), 257, 235, 197, 150.

R_f 0.8 (MeOH/DCM 2/98)

(7*R,8*S**)-8-Benzyloxy-3,3,7-trimethyl-7-prop-1-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane 3.6**



tert-Butanol (20 mL) was added to a solution of benzyl alcohol **DB3b** (3.15 g, 9.19 mmol) in freshly distilled DMSO (80 mL) then *t*-BuOK (337 mg, 2.76 mmol, 0.3 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was heated at 120°C for 2 h then cooled to RT. It was diluted with diethyl ether (200 mL), and the reaction was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 30 mL). After separation of the two phases, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*100 mL), then the combined organic fractions were washed with water (2*50 mL) and brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (7*R**,8*S**)-8-benzyloxy-3,3,7-trimethyl-7-prop-1-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane **3.6** (2.6 g, 83% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.43 (d, 2H, *J* = 7.3 Hz, H Ar), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H Ar), 7.27 (m, 1H, H Ar), 4.86 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, Ar-CH₂), 4.66 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, Ar-CH₂), 3.75 (dd, 1H, *J* = 11.1, 4.7 Hz, H-8), 3.70 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H-2 or H-4), 3.60 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H-2 or H-4), 3.47 (m, 2H, H-2 and H-4), 2.48 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, CH₂), 1.91 (s, 3H, Me(C-2')), 1.88-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.60-1.50 (m, 1H, CH₂), 1.37 (s, 3H, Me(C-3)), 1.26 (s, 3H, Me(C-7)), 1.46-1.21 (br m, 3H, CH₂) 0.75 (s, 3H, Me(C-3)).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 139.6 (C-*q*), 128.1 (C-*o*), 127.5 (C-*m*), 127.1 (C-*p*), 100.8 (C-6, C-1'), 83.5 (C-2'), 81.2 (C-8), 73.2, 70.3, 69.7 (Ar- $\underline{\text{CH}_2}$, C-2, C-4), 47.7 (C-7), 30.1 (C-3), 26.7 (C-11), 22.8 (Me(C-3)), 22.1 (Me(C-3)), 20.8 (C-9), 18.2 (C-10), 16.0 (Me(C-7)), 3.9 (Me(C-2')).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3062, 3029, 2952, 2864, 2237, 1496, 1454, 1395, 1364, 1334, 1281, 1216, 1184, 1127, 1089, 969, 910.

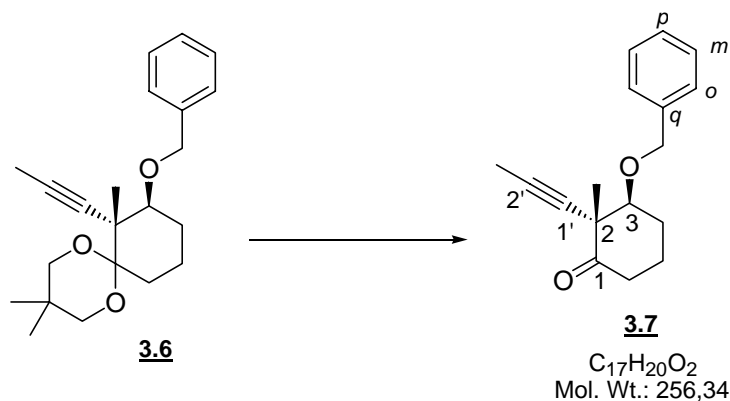
MS (Cl , NH_3): (m/z) 360 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 343 ($\text{M}+\text{H}^+$), 257, 235, 141, 108, 91.

R_f 0.4 (E/PE 20/80).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 77.15; H, 8.82.

Found: C, 77.24; H, 8.83.

(2*R,3*S**)-3-Benzoyloxy-2-methyl-2-prop-1-ynylcyclohexanone 3.7**



A catalytic amount of *para*-toluenesulfonic acid (10 mg) was added to a solution of benzyl alcohol 3.6 (110 mg, 0.32 mmol) in a 2/1 mixture of acetone and water (3 mL). The resulting solution was stirred at reflux for 4 h. It was then cooled to RT, diluted with diethyl ether (20 mL), and the reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL). After separation of the two layers, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*10 mL). The combined organic fractions were washed successively with water (20 mL),

brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (2*R**,3*S**)-3-benzyloxy-2-methyl-2-prop-1-ynylcyclohexanone **3.7** (105 mg, quantitative yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.37-7.28 (m, 5H, H Ar), 4.59 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, Ar-CH₂), 4.38 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, Ar-CH₂), 3.82-3.74 (m, 1H, H-3), 2.95 (ddd, 1H, $J = 13.9, 12.6, 7.0$ Hz, H-6), 2.35-2.22 (br m, 2H, CH₂), 2.05-1.81 (m, 3H, CH₂), 1.81 (s, 3H, Me(C-2')), 1.35 (s, 3H, Me(C-2)).

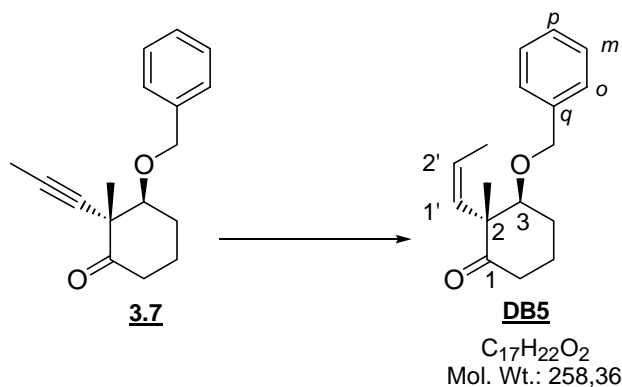
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 207.3 (C-1), 137.9 (C-*q*), 128.1 (C-*o*), 127.4 (C-*m*), 127.3 (C-*p*), 84.1 (C-1'), 80.6, 80.1 (C-2', Ar-CH₂), 70.8 (C-3), 49.9 (C-2), 37.6 (C-6), 24.6, 20.7 (C-4, C-5), 19.6 (Me(C-2)), 3.4 (Me(C-2')).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3064, 3031, 2937, 2870, 1724, 1606, 1497, 1454, 1314, 1119, 1104, 1050, 859.

MS (CI, NH₃): (m/z) 274 (M+NH₄⁺), 257 (M+H⁺), 239, 215.

R_f 0.3 (E/PE 10/90).

(2*R,3*S**)-3-Benzyloxy-2-methyl-2-prop-1-enylcyclohexanone **DB5****



A solution of ketone **3.7** (650 mg, 2.54 mmol) (previously filtered on activated charcoal) in ethyl acetate (30 mL) containing a catalytic amount of Lindlar catalyst (65 mg, 10% wt) was degassed thoroughly by a freeze-thaw cycle. The resulting mixture was then placed under a hydrogen atmosphere, and stirred vigorously for 16 h. The reaction was monitored by NMR. Upon completion of the reaction, the suspension was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated at reduced pressure to afford the desired (2*R**,3*S**)-3-benzyloxy-2-methyl-2-prop-1-enylcyclohexanone **DB5** (643 mg, 98% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.35-7.25 (m, 5H, H Ar), 5.49 (dq, 1H, $J = 11.4, 7.0$ Hz, H-2'), 5.40 (dq, 1H, $J = 11.4, 1.3$ Hz, H-1'), 4.59 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, Ar-CH₂), 4.37 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, Ar-CH₂), 3.72-3.64 (m, 1H, H-3), 2.70-2.62 (m, 1H, H-6), 2.32-2.24 (m, 1H, CH₂), 2.04-1.92 (m, 3H, CH₂), 1.86-1.76 (m, 1H, CH₂), 1.48 (dd, 3H, $J = 7.0, 1.3$ Hz, Me(C-2')), 1.26 (s, 3H, Me(C-2)).

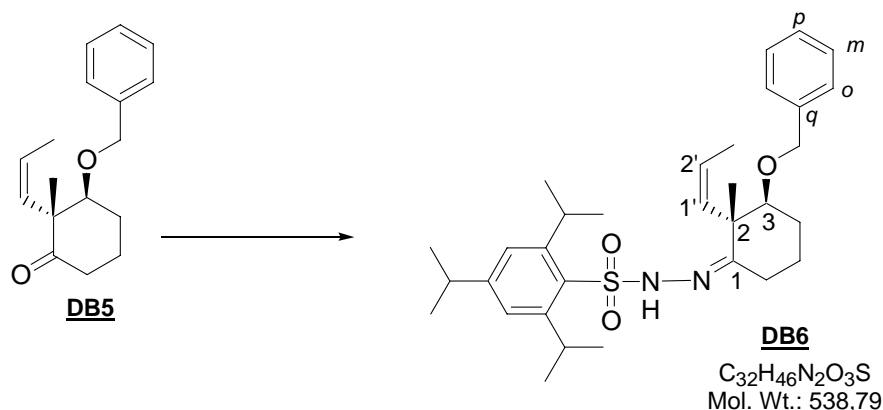
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 213.1 (C-1), 138.1 (C-*q*), 133.1 (C-1'), 128.0 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 126.6 (C-2'), 85.8 (Ar-CH₂), 70.5 (C-3), 55.6 (C-2), 38.7 (C-6), 23.8, 21.8 (C-4, C-5), 19.1 (Me(C-2')), 13.2 (Me(C-2)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 2941, 1715, 1653, 1455, 1374, 1313, 1103, 949, 801.

MS (CI, NH₃): (m/z) 276 (M+NH₄⁺), 259 (M+H⁺), 241, 167, 151, 108, 91.

R_f 0.5 (E/PE 20/80).

N*-[*(2R**,*3S**,*1'**Z*)-3-Benzoyloxy-2-methyl-2-propenylcyclohexylidene]-*N'*-(2,4,6-triisopropylphenyl)hydrazine **DB6*



Two drops of concentrated hydrochloric acid were added to a solution of ketone **DB5** (100 mg, 0.38 mmol) and triisopropylbenzenesulfonylhydrazine (144 mg, 0.48 mmol, 1.25 equiv) in THF (1.0 mL). The resulting solution was stirred at RT for 1 h, then cooled to 0°C and left standing for 1 h. The white crystals were then collected by filtration, to afford the desired pure *N*-[*(2R**,*3S**,*1'**Z*)-3-benzoyloxy-2-methyl-2-propenylcyclohexylidene]-*N'*-(2,4,6-triisopropylphenyl)hydrazine (140 mg, 68% yield). The mother liquors were concentrated at reduced pressure and purified by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) to yield a further amount of the desired pure hydrazone **DB6** (49 mg, 24% yield, 92% global yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.58 (br s, 1H, NH), 7.38-7.17 (m, 5H, H Ar), 7.16 (s, 2H, H Ar'), 5.35 (dq, 1H, $J = 11.6, 7.2$ Hz, H-2'), 5.21 (dq, 1H, $J = 11.6, 1.7$ Hz, H-1'), 4.45 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, Ar-CH₂), 4.27 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz, Ar-CH₂), 4.21 (sept, 2H, $J = 6.7$ Hz, CH(Ar')), 3.51 (m, 1H, H-3), 2.92 (sept, 1H, $J = 6.6$ Hz, CH(Ar')), 2.52-2.48 (m, 1H, CH₂), 2.37-2.04 (br m, 2H, CH₂), 1.87-1.34 (br m, 3H, CH₂), 1.73 (s, 3H, Me(C-2')), 1.29-1.21 (m, 21H, Me(Ar'), Me(C-2)).

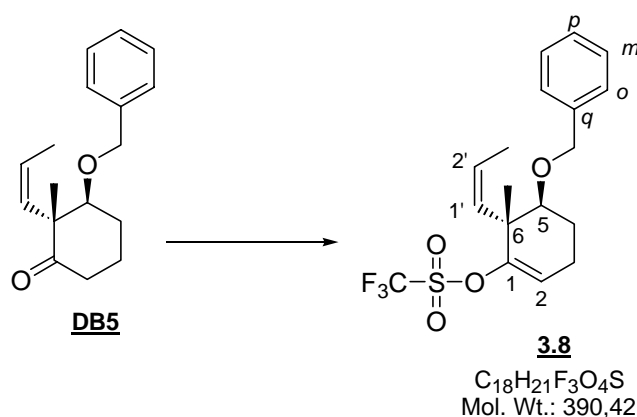
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 160.8 (C-1), 152.7, 151.4 (C-Ar), 138.7 (C-*q*), 134.2 (C-1'), 132.1, 128.0, 127.4, 127.2, 126.0 (Ar, Ar'), 123.4 (C-2'), 84.4 (Ar-CH₂), 71.1 (C-3), 50.0 (C-2), 34.1 ((CH₃)₂-CH-Ar'), 24.7, 23.4 ((CH₃)₂-CH-Ar'), 24.5, 23.4, 20.0 (C-4, C-5, C-6), 21.0 (Me(C-2')), 13.0 (Me(C-2)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3243, 2957, 2869, 1600, 1563, 1496, 1454, 1384, 1323, 1152, 1108, 911, 733.

MS (CI, NH₃): (m/z) 539 (M+H⁺), 449, 300, 276, 259, 151, 108, 91.

R_f 0.1 (E/PE 20/80).

(5*R,6*S**)-5-Benzoyloxy-6-methyl-6-((*Z*)-propenyl)cyclohex-1-enyltrifluoromethane sulfonate 3.8**



n-Butyllithium (0.54 mL, 1.5 M in hexanes, 0.81 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (0.13 mL, 0.92 mmol, 1.7 equiv) in THF (1.75 mL) at -78°C. The resulting mixture was stirred for 30 min at -78°C. A solution of ketone **DB5** (140 mg, 0.54 mmol) and HMPA (0.35 mL) in THF (1.75 mL) was then added dropwise *via* cannula at -78°C. The solution was then warmed to 0°C for 30 min then cooled again to -78°C. Phenyltriflimide (387 mg, 1.08 mmol, 2.0 equiv) was then added. The reaction mixture was then allowed to warm to RT and stirred overnight. It was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 5 mL). The layers were then separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (5*R**,6*S**)-5-benzyloxy-6-methyl-6-((*Z*)-propenyl)cyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate **3.8** (157 mg, 74% yield) as well as some starting material (36 mg, 26% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.37-7.28 (m, 5H, H Ar), 5.73 (dd, 1H, $J = 4.8, 3.5$ Hz, H-2), 5.54 (dq, 1H, $J = 11.8, 7.4$ Hz, H-2'), 5.27 (dq, 1H, $J = 11.8, 1.7$ Hz, H-1'), 4.64 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, Ar-CH₂), 4.54 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, Ar-CH₂), 3.73 (dd, 1H, $J = 9.5, 3.0$ Hz, H-5), 2.33 (dq, 1H, $J = 17.9, 5.4$ Hz, H-3), 2.19 (dddd, 1H, $J = 17.9, 8.5, 5.9, 3.4$ Hz, H-3), 1.87 (dtd, 1H, $J = 13.3, 5.5, 3.0$ Hz, H-4), 1.76 (dddd, 1H, $J = 13.4, 9.3, 8.4, 5.9$ Hz, H-4), 1.66 (dd, 3H, $J = 7.4, 1.7$ Hz, Me(C-2')), 1.38 (s, 3H, Me(C-6)).

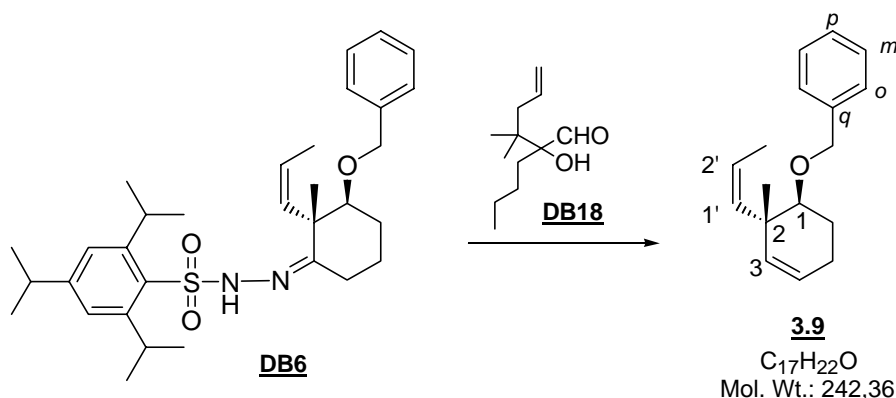
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 152.4 (C-1), 138.4 (C-*q*), 133.3 (C-1'), 128.3, 127.6, 127.2 (C-2' and Ar), 118.4 (q, $J = 160$ Hz, CF₃), 115.2 (C-2), 80.6 (Ar-CH₂), 71.9 (C-5), 45.5 (C-6), 22.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 20.7 (Me(C-2')), 13.7 (Me(C-6)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3065, 3026, 2944, 2871, 1676, 1497, 1454, 1411, 1248, 1210, 1142, 1012, 903.

MS (CI, NH₃): (m/z) 408 (M+NH₄⁺), 373, 255, 241, 108, 91.

R_f 0.6 (E/PE 20/80).

(1*R,2*S**)-(2-Methyl-2-propenylcyclohex-3-enyloxymethyl)benzene 3.9**



Hydrazone **DB6** (84.0 mg, 0.16 mmol) was dissolved in dry THF (0.5 mL) and cooled to -78°C. A *tert*-butyllithium solution (240 μ L, 1.42 M in hexanes, 0.34 mmol, 2.2 equiv) was then added dropwise. The resulting dark orange solution was stirred at -78°C for 30 min. *tert*-butylmagnesium chloride (170 μ L, 1.0 M in hexanes, 0.17 mmol, 1.1 equiv) was added

dropwise to a solution of aldehyde **DB18** (34.0 mg, 0.17 mmol, 1.1 equiv) in THF (0.5 mL) and the resulting mixture was stirred at -78°C for 20 min. The temperature of the vinylolithium solution was then quickly raised to 0°C for 1 min then cooled back to -78°C . The aldehyde solution was then added *via* cannula to the vinylolithium solution, and the mixture was stirred at -78°C for 30 min. The reaction was quenched at -78°C by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 2 mL) and the mixture was allowed to warm to RT. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with water (5 mL) and brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 1/100) yielded the pure (1*R**,2*S**)-(2-methyl-2-propenylcyclohex-3-enyloxymethyl)benzene **3.9** (26 mg, 66%) as a colourless oil, as well as the recovered aldehyde **DB18**.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.37-7.25 (m, 5H, H Ar), 5.57 (m, 2H, H-3, H-4), 5.41 (br d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H-1'), 5.38 (dq, 1H, $J = 11.5, 6.2$ Hz, H-2'), 4.65, 4.53 (2d, 2H, $J = 12.1$ Hz, Ar-CH₂), 3.61 (dd, 1H, $J = 10.0, 3.1$ Hz, H-1), 2.17 (dddd, 1H, $J = 17.5, 6.1, 4.6, 2.7$ Hz, H-5), 2.08 (dddt, 1H, $J = 17.8, 8.8, 5.9, 2.0$ Hz, H-5), 1.90-1.84 (m, 1H, H-6), 1.74-1.70 (m, 1H, H-6), 1.66 (d, 3H, $J = 5.6$ Hz, Me(C-2')), 1.20 (s, 3H, Me(C-2)).

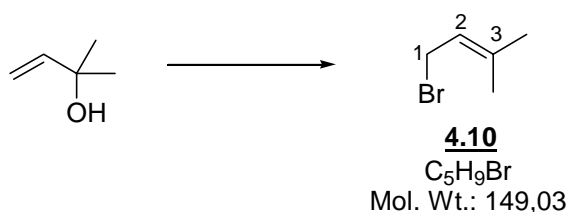
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 138.9 (C-3, C-*q*), 135.5 (C-1'), 128.1 (C-*o*), 127.5 (C-*m*), 127.2 (C-*p*), 124.7, 123.6 (C-4, C-2'), 81.1 (Ar-CH₂), 71.5 (C-1), 42.1 (C-2), 23.9, 23.6 (C-5, C-6), 23.5 (Me(C-2')), 14.1 (Me(C-2)).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3016, 2937, 1647, 1496, 1453, 1359, 1099, 1028, 735.

MS (CI, NH_3): (m/z) 260 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 243 ($\text{M}+\text{H}^+$), 152, 135, 107, 91.

R_f 0.9 (E/PE 2/98).

Part II

1-Bromo-3-methylbut-2-ene 4.10⁶

2-Methyl-3-buten-2-ol (20.0 g, 232 mmol) was cooled to 0°C in a round-bottom flask. Then hydrobromic acid (93 mL, 48% aq) was slowly introduced into the reaction flask and the resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C. The two layers were then separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3*50 mL). The combined organic fractions were washed with water (50 mL) then brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated at reduced pressure. Distillation of the crude product afforded the desired 1-bromo-3-methylbut-2-ene 4.10 (29.0 g, 83%) as a colourless oil.

B.p. 59-60°C / 10 mm Hg.

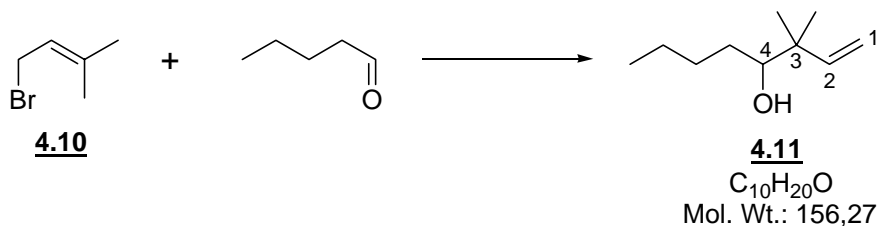
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.50 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-2), 4.10 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-1), 1.78 (s, 3H, Me), 1.74 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 140.1 (C-3), 120.7 (C-2), 29.8 (C-1), 25.8 (Me), 17.5 (Me).

IR (film): ν (cm⁻¹) 2976, 2935, 2915, 2857, 2359, 2335, 1664, 1549, 1449, 1378, 1252, 1202.

MS (CI, NH₃): (m/z) 150 (M+H⁺), 148.

R_f 0.8 (PE).

3,3-Dimethyloct-1-en-4-ol 4.11⁷

Freshly prepared 1-bromo-3-methylbut-2-ene **4.10** (20.26 g, 136 mmol, 1.2 equiv) was added to a solution of valeraldehyde (13.1 mL, 124 mmol) in THF (20 mL). This was followed by the addition of aqueous ammonium chloride (sat., 100 mL). The resulting mixture was cooled to 0°C, and activated zinc dust (27 g, 408 mmol, 3.0 equiv) was added slowly. The mixture was then stirred vigorously at RT for 1 h (no inert atmosphere is necessary).

After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of celite, the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*50 mL). The combined organic fractions were washed with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired 3,3-dimethyloct-1-en-4-ol **4.11** (12.1 g, 62%) as a colourless oil.

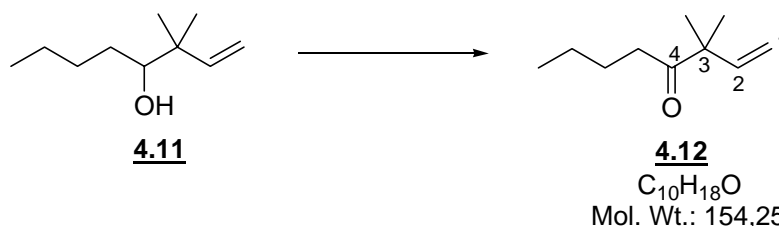
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.82 (dd, 1H, $J = 17.5, 10.8$ Hz, H-2), 5.11-5.00 (m, 2H, H-1), 3.30-3.26 (m, 1H, H-4), 1.57-1.51 (m, 3H, H-5 and OH), 1.42-1.23 (m, 4H, H-7 and H-6), 1.01 (s, 6H, Me), 0.90 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 145.5 (C-4), 113.2 (C-1), 78.2 (C-2), 42.6 (C-3), 31.1 (C-5), 29.4 (C-6), 23.1 (Me), 22.7 (C-7), 21.9 (Me), 14.1 (C-8).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3388, 3082, 2958, 2872, 1637, 1467, 1415, 1379, 1362, 1314.

MS (CI, NH₃): (m/z) 174 (M+NH₄⁺), 157 (M+H⁺), 139.

R_f 0.5 (E/PE 10/90).

3,3-Dimethyloct-1-en-4-one 4.12

A solution of IBX (22.0 g, 100 mmol, 1.2 equiv) in DMSO (150 mL) was added slowly at RT to a stirred solution of 3,3-dimethyloct-1-en-4-ol **4.11** (13 g, 83 mmol) in THF (150 mL). The resulting mixture was stirred in the dark at RT overnight.

When the reaction was completed, water (100 mL) was added then the organic phase was diluted with diethyl ether (100 mL). The biphasic system was stirred for at least 3 h. The white salts were then filtered through a pad of celite. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*80 mL) then the combined organic fractions were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 then 10/90) afforded the desired 3,3-dimethyloct-1-en-4-one **4.12** (12.6 g, quantitative yield) as a pale yellow oil.

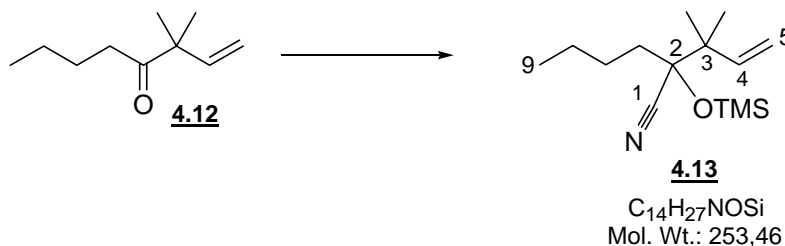
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.85 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.5$ Hz, H-2), 5.14 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-1(*trans*)), 5.13 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-1(*cis*)), 2.48 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-5), 1.51-1.42 (s, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 1.29-1.21 (s, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-7), 1.20 (s, 6H, Me), 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-8).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 213.2 (C-4), 142.7 (C-2), 114.1 (C-1), 65.8 (C-5), 50.8 (C-3), 37.1 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.5 (Me), 15.3 (Me), 13.9 (C-8).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3087, 2961, 2933, 2873, 1711, 1636, 1466, 1413, 1379, 1364, 1260.

MS (CI, NH₃): (m/z) 172 (M+NH₄⁺), 155 (M+H⁺), 105.

R_f 0.67 (E/PE 2/98).

2-(1,1-Dimethylallyl)-2-trimethylsiloxyhexanenitrile 4.13

A catalytic amount of zinc iodide was added to a solution of 3,3-dimethyloct-1-en-4-one **4.12** (1.55 g, 10.1 mmol) in freshly distilled dichloromethane (40 mL) and TMSCN (2.01 mL, 15.1 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was refluxed for 2 h. The solvents and excess TMSCN were then evaporated at reduced pressure (with a NaOCl/NaOH trap). Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 2/100 then 5/100) afforded the desired 2-(1,1-dimethylallyl)-2-trimethylsiloxyhexanenitrile **4.13** (2.28 g, 89 %) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.01 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-4), 5.17 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-5(*cis*)), 5.16 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-5(*trans*)), 1.75-1.61 (m, 2H, H-6), 1.57-1.48 (m, 2H, H-7), 1.42-1.32 (m, 2H, H-8), 1.21 (s, 3H, Me), 1.18 (s, 3H, Me), 0.97 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-9), 0.30 (s, 9H, TMS).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 142.4 (C-4), 120.4 (C-1), 114.4 (C-5), 79.7 (C-2), 45.2 (C-3), 36.5 (C-6), 27.5 (C-7), 22.7 (C-8), 22.6, 22.4 (Me), 14.0 (C-9), 1.74 (TMS).

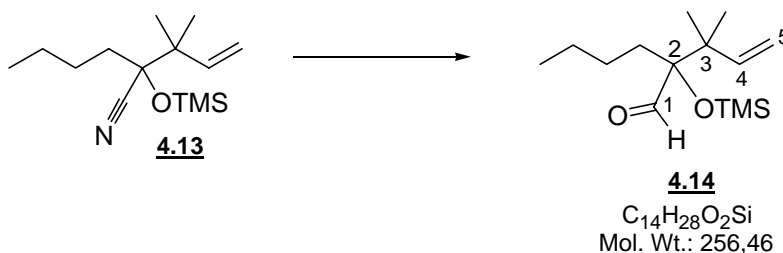
IR (film): ν (cm⁻¹) 3087, 2961, 2875, 2361, 2342, 1639, 1468, 1417, 1381, 1365, 1254, 1127, 1112, 1066, 1005.

MS (CI, NH₃): (m/z) 271 (M+NH₄⁺), 227, 172, 91.

R_f 0.87 (E/PE 5/95).

Anal. Calcd for C₁₄H₂₇NOSi: C, 66.34; H, 10.74.

Found: C, 66.31; H, 10.87.

2-(1,1-Dimethylallyl)-2-trimethylsiloxyhexanal 4.14

The nitrile **4.13** (2.28 g, 8.99 mmol) was dissolved in diethyl ether (40 mL) and cooled to -78°C. DIBAL-H (22.1 mL, 1M in hexanes, 22.1 mmol, 2.5 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was warmed to 0°C and stirred for 2 h. The reaction was quenched by addition of ethyl acetate (4 mL), diluted with diethyl ether (150 mL) and allowed to warm to RT. Silica (40 g) was added to the solution, which was then placed at -20°C overnight. After completion of the reaction, the mixture was warmed to RT and the silica was filtered off. Solvents were evaporated at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 1/99) afforded the desired 2-(1,1-dimethylallyl)-2-trimethylsilyloxyhexanal **4.14** (1.96 g, 85%) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.63 (s, 1H, H-1), 6.06 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-4), 5.10 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-5(*cis*)), 5.06 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-5(*trans*)), 1.89-1.80 (m, 1H, H-6), 1.71-1.64 (m, 1H, H-6), 1.37-1.27 (m, 4H, H-7 and H-8), 1.09 (d, 6H, $J = 1.6$ Hz, Me), 0.92 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-9), 0.21 (s, 9H, TMS).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 204.8 (C-1), 144.0 (C-4), 113.3 (C-5), 87.7 (C-2), 44.3 (C-3), 31.9 (C-6), 26.3, 23.2 (C-7, C-8), 22.8 (Me), 22.4 (Me), 14.0 (C-9), 2.89 (TMS).

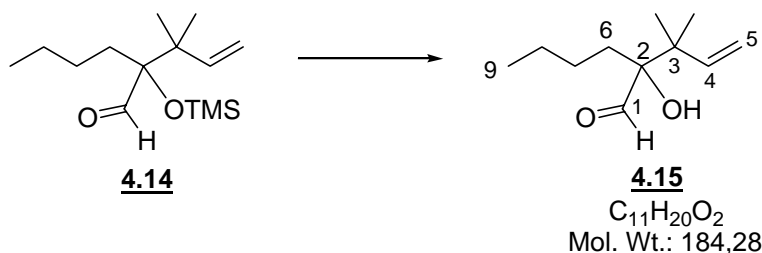
IR (film): ν (cm⁻¹) 3086, 2960, 2874, 1735, 1638, 1468, 1416, 1380, 1364, 1254.

MS (CI, NH₃): (m/z) 274 (M+NH₄⁺), 257 (M+H⁺), 91.

R_f 0.76 (E/PE 2/100).

Anal. Calcd for C₁₄H₂₈O₂Si: C, 65.27; H, 11.00.

Found: C, 65.38; H, 10.99.

2-(1,1-Dimethylallyl)-2-hydroxyhexanal 4.15

The aldehyde **4.14** (150 mg, 0.58 mmol) was dissolved in a HF/MeCN mixture (5/100, 8.0 mL) at RT. The resulting mixture was stirred at RT for 4 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*10 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired 2-(1,1-dimethylallyl)-2-hydroxyhexanal **4.15** (89 mg, 83% yield) as a pale yellow oil.

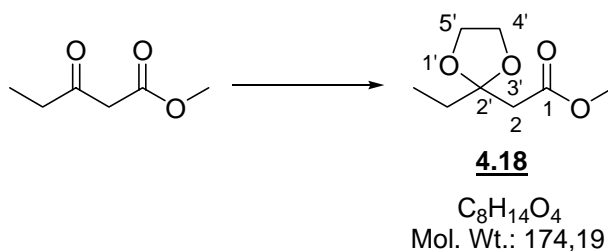
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 9.64 (s, 1H, H-1), 6.01 (dd, 1H, $J = 17.2, 10.8$ Hz, H-4), 5.13 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-5(*cis*)), 5.08 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-5(*trans*)), 3.34 (s, 1H, OH), 1.95-1.86 (m, 1H, H-6), 1.76-1.67 (m, 1H, H-6), 1.35-1.24 (m, 3H, CH_2), 1.10 (s, 3H, Me), 1.06 (s, 3H, Me), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-9), 0.84-0.74 (m, 1H, CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 205.9 (C-1), 143.3 (C-4), 114.1 (C-5), 83.0 (C-2), 43.4 (C-3), 30.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.1 (CH_2), 22.4 (Me), 21.7 (Me), 14.0 (C-9).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3505, 3085, 2960, 2873, 1721, 1637, 1468, 1416, 1380, 1363, 1338, 1182, 1152, 1103, 1054, 1038, 1008.

MS (CI, NH_3): (m/z) 202 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), 185 ($\text{M} + \text{H}^+$).

R_f 0.6 (E/PE 10/90).

Methyl (2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetate 4.18⁸

Ethyleneglycol (27.7 mL, 401 mmol, 2.00 equiv) and a few crystals of *p*-toluenesulfonic acid were added to a solution of methyl 3-oxopentanoate (25 mL, 200 mmol) in toluene (250 mL) placed in a Dean-Stark apparatus. The mixture was heated at reflux overnight and the formed water was separated. The reaction mixture was extracted with diethyl ether (3*50 mL). The combined organic fractions were successively washed with aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 100 mL) and brine (100 mL) then dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure to afford the desired (2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-acetic acid methyl ester **4.18** (31.1 g, 89 % crude yield) as a yellow oil. The crude product was used for the next step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 4.00 (m, 4H, H-4' and H-5'), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.68 (s, 2H, H-2), 1.83 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH₂), 0.95 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 170.5 (C-1), 109.7 (C-2'), 65.3 (C-4' and C-5'), 51.8 (OMe), 42.2 (C-2), 30.6 (CH₂), 7.9 (CH₃).

IR (thin film): ν (cm⁻¹) 2978, 2885, 1740, 1465, 1438.

MS (IC, NH₃): m/z 192 (M+NH₄⁺), 175 (MH⁺).

R_f 0.5 (E/PE 30/70).

(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetaldehyde 4.17

A solution of methyl (2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetate **4.18** (5.00 g, 28.7 mmol) in dichloromethane (125 mL) was cooled to -78 °C. A solution of DIBAL-H (40 mL, 40 mmol, 1.4 equiv, 1 M in dichloromethane) was added dropwise. After 15 min, methanol (3 mL) and a saturated aqueous sodium sulfate solution (11 mL) were added. The reaction mixture was allowed to warm slowly to 0 °C then to RT. After 4 h solid sodium sulfate (13.5 g) was added. The mixture was stirred overnight then the salts were filtered on a pad of celite and washed with dichloromethane (50 mL). The solution was then dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether / petroleum ether: 3/7, 5/5, then pure diethyl ether) afforded the desired (2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetaldehyde **4.17** (2.97 g, 72 % yield) as a colourless liquid.

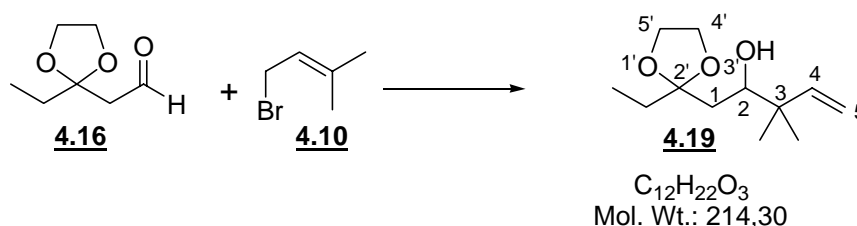
1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 9.75 (t, 1H, J = 3.2 Hz, H-1), 4.02 (s, 4H, H-4' and H-5'), 2.69 (d, 2H, J = 3.2 Hz, H-2), 1.72 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 0.95 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH₃).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 200.7 (C-1), 109.8 (C-2'), 65.1 (C-4' and C-5'), 50.2 (C-2), 31.3 (CH₂), 7.9 (CH₃).

IR (film): ν (cm⁻¹) 2976, 2886, 2747, 1724, 1465.

MS (IC, NH₃): m/z 162 (M+NH₄⁺), 145 (M+H⁺), 101.

R_f 0.6 (E/PE 40/60).

1-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-ol 4.19

A saturated aqueous ammonium chloride solution (100 mL) was added to a solution of (2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetaldehyde **4.16** (3.50 g, 24.6 mmol) and 1-bromo-3-methylbut-2-ene **4.10** (3.1 mL, 27 mmol, 1.1 equiv) in THF (25 mL) and the resulting mixture was cooled to 0°C. Activated Zn powder (4.81 g, 81.0 mmol, 3.00 equiv) was slowly added. After 15 min the cooling bath was removed and stirring was continued at RT overnight. The mixture was then filtered through a pad of celite and the two layers were separated. The aqueous phase was extracted three times with diethyl ether (3*50 mL) and the combined organic fractions were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 15/85 then 20/80) afforded the desired 1-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-ol **4.19** (3.89 g, 74 % yield) as a slightly yellow colored liquid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.89 (dd, 1H, $J = 17.2, 10.8$ Hz, H-4), 5.05 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.0$ Hz, H-5(*cis*)), 5.03 (dd, 1H, $J = 17.2, 2.0$ Hz, H-5(*trans*)), 3.99 (m, 4H, H-4' and H-5'), 3.59 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-2), 3.54 (s, 1H, OH), 1.87 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, H-1), 1.69 (qd, 2H, $J = 7.5, 1.9$ Hz, CH₂), 1.60 (dd, 1H, $J = 14.6, 10.4$ Hz, H-1), 1.04 (s, 6H, Me(C-3)), 0.91 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH₃).

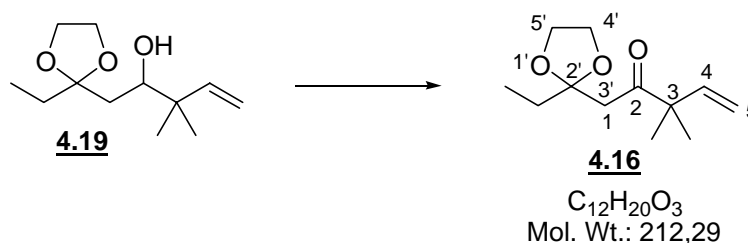
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 145.9 (C-4), 112.7 (C-2'), 112.2 (C-5), 74.7 (C-2), 65.4, 64.9 (C-4 and C-5), 41.0 (C-3), 37.4 (C-1), 30.4 (CH₂), 23.9 (Me(C-3)), 22.4 (Me(C-3)), 8.6 (CH₃).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3524, 3082, 2969, 2883, 1638, 1465.

MS (IC, NH₃): m/z 232 (M+NH₄⁺), 215 (M+H⁺), 197, 154, 136, 118.

R_f 0.4 (E/PE 30/70).

1-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-one 4.16



A solution of IBX (5.63 g, 20.0 mmol, 1.10 equiv) in DMSO (50 mL) was slowly added to a solution of 1-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-ol **4.19** (3.89 g, 18.1 mmol) in THF (100 mL). The mixture was stirred for 48 h at RT and another portion of IBX (2.0 g, 7.1 mmol, 0.4 equiv) was then added. After 60 h water (75 mL) and diethyl ether (75 mL) were added and the mixture was stirred for 2 h. The suspension was then filtered through a pad of celite. After separation of the two layers, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*150 ml) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification by flash chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 then 10/90 then pure diethyl ether) afforded the desired 1-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-one **4.16** (2.56 g, 66 % yield) as a slightly yellow liquid.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.90 (dd, 1H, J = 17.6, 10.4 Hz, H-4), 5.18 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H-5(*trans*)), 5.17 (d, 1H, J = 10.8 Hz, H-5(*cis*)), 3.94 (s, 4H, H-4' and H-5'), 2.81 (s, 2 H, H-4' and H-5'), 1.84 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 1.21 (s, 6H, Me(C-3)), 0.89 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 209.2 (C-2), 142.3 (C-4), 114.5 (C-5), 110.5 (C-2'), 65.0 (C-4' and C-5'), 51.7 (C-3), 43.2 (C-1), 30.5 (CH₂), 23.1 (2 Me(C-3)), 7.9 (CH₃).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3085, 2975, 2938, 2882, 1715, 1636, 1465.

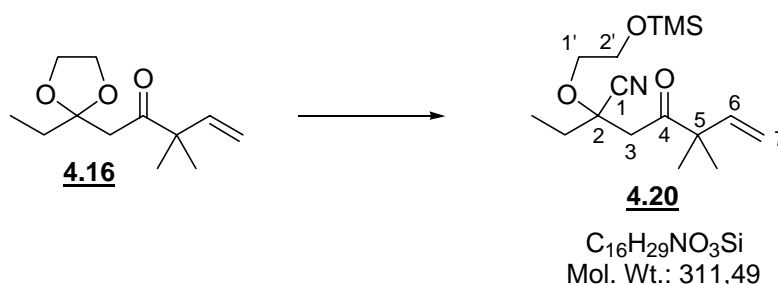
MS (IC, NH₃): m/z 232 (M+NH₄⁺), 215 (M+H⁺), 197, 154, 136, 118.

R_f 0.6 (E/PE 20/80).

Anal. Calcd for $C_{12}H_{20}O_3$: C, 67.89; H, 9.50.

Found: C, 67.91; H, 9.51.

2-Ethyl-5,5-dimethyl-4-oxo-2-(2-trimethylsiloxyethoxy)hept-6-enenitrile 4.20



A catalytic pinch of ZnI_2 was added to a solution of 1-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-one **4.16** (200 mg, 0.95 mmol) in dichloromethane (5.0 mL). TMSCN (0.63 mL, 4.70 mmol, 5.00 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was heated at reflux for 90 min then concentrated at reduced pressure (with a NaOCl / NaOH trap). Purification by flash chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 20/80) afforded the desired 2-ethyl-5,5-dimethyl-4-oxo-2-(2-trimethylsiloxyethoxy)hept-6-enenitrile **4.20** (175 mg, 60% yield) as an orange oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 5.88 (dd, 1H, $J = 17.6, 10$ Hz, H-6), 5.22 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-7(*cis*)), 5.21 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz, H-7(*trans*)), 3.76-3.64 (m, 4H, H-1' and H-2'), 3.09 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-3), 2.85 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-3), 2.03 (dq, 1H, $J = 14.8, 7.2$ Hz, CH_2), 1.93 (dq, 1H, $J = 14.8, 7.2$ Hz, CH_2), 1.25 (s, 3H, Me(C-5)), 1.24 (s, 3H, Me(C-5)), 0.99 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.12 (s, 9H, TMS).

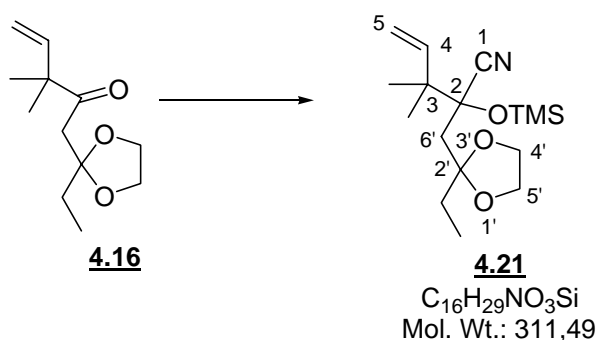
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 208.0 (C-4), 142.1 (C-6), 119.3 (C-1), 115.8 (C-7), 75.4 (C-2), 67.7, 61.9 (C-1' and C-2'), 51.7 (C-5), 43.2 (C-3), 29.9 (CH_2), 23.7 (Me(C-5)), 23.7 (Me(C-5)), 8.0 (CH_3), 0.0 (TMS).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3088, 2968, 2876, 1717, 1636, 1463.

MS (IC, NH₃): m/z 329 (M+NH₄⁺), 312 (M+H⁺).

R_f 0.6 (E/PE 10/90).

2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxypent-4-enenitrile
4.24⁹



DABCO (356 mg, 3.17 mmol, 0.50 equiv) was added to a solution of the ketone **4.16** (1.35 g, 6.35 mmol) and TMSCN (17 mL, 127 mmol, 20 equiv) in 1,2-dichloroethane (7 mL). The resulting mixture was heated at reflux for 5 days. The solvent and TMSCN were evaporated *in vacuo* (with a NaOH/NaOCl trap). Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 then 10/90) afforded the desired 2-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxypent-4-enenitrile **4.21** (1.07 g, 54% yield, 90% yield based on the recovered starting material – 533 mg) as an orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.99 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-4), 5.14 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-5(*cis*)), 5.11 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-5(*trans*)), 4.16-3.95 (m, 4H, H-4' and H-5'), 2.13 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-6'), 1.96 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-6'), 1.70 (dq, 1H, $J = 15.6, 7.6$ Hz, CH₂), 1.62 (dq, 1H, $J = 15.6, 7.6$ Hz, CH₂), 1.17 (s, 3H, Me(C-3)), 1.14 (s, 3H, Me(C-3)), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH₃), 0.24 (s, 9H, TMS).

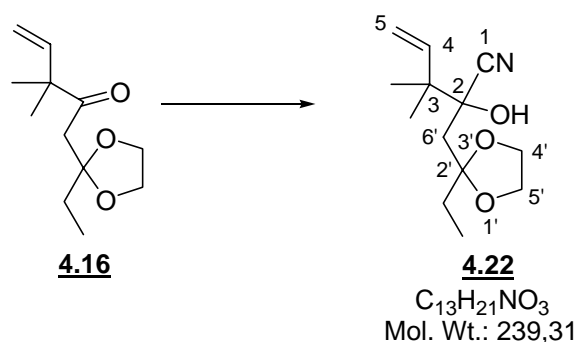
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 140.4 (C-4), 118.3 (C-1), 112.9 (C-5), 108.1 (C-2'), 73.6 (C-2), 63.1, 62.0 (C-4' and C-5'), 44.9 (C-3), 41.3 (C-6'), 29.3 (CH₂), 20.5 (Me(C-3)), 20.2 (Me(C-3)), 6.3 (CH₃), 0.0 (TMS).

IR (thin film): ν (cm⁻¹) 2972, 1465, 1418, 1366, 1251, 1137.

MS (IC, NH₃): m/z 329 (M+NH₄⁺), 312 (M+H⁺), 285, 223, 160.

R_f 0.6 (E/PE 10/90).

2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylpent-4-enenitrile 4.22¹⁰



TMSCN (0.2 mL, 1.6 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of the ketone **4.16** (100 mg, 0.47 mmol) and (DHQD)₂AQN (40 mg, 47 μ mol, 0.1 equiv) in ethyl acetate (0.6 mL) at -44 °C. After 8 h the temperature was raised to -20 °C and the reaction mixture was stirred at this temperature for 48 h. The reaction was quenched by addition of methanol (0.15 mL). After warming to RT, the mixture was diluted with diethyl ether (10 mL) and washed successively with aqueous HCl (0.2 N, 5 mL) and water (5 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure (with a NaOCl/NaOH trap). Purification of the crude product by flash chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 then 10/90 then 15/85) afforded the desired 2-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylpent-4-enenitrile **4.22** (42 mg, 37 % yield) as an orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.03 (dd, 1H, J = 17.6, 10.8 Hz, H-4), 5.18 (d, 1H, J = 10.4 Hz, H-5(*cis*)), 5.18 (s, 1H, OH), 5.14 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H-5(*trans*)), 4.26-4.13 (m, 2H, H-4' and H-5'), 4.08-4.01 (m, 2H, H-4' and H-5'), 2.17 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H-6'), 1.99 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H-6'), 1.71 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH₂) 1.22 (s, 6H, Me(C-3)), 0.92 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃).

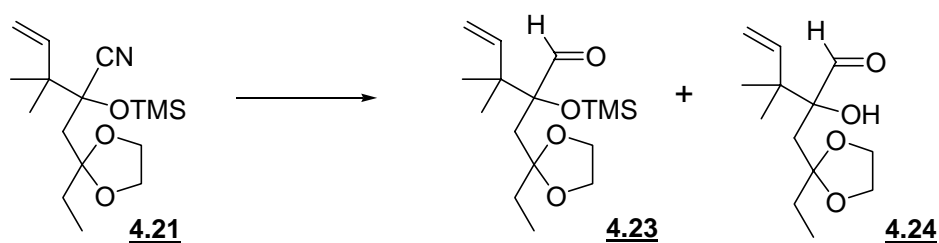
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 141.6 (C-4), 120.6 (C-1), 114.9 (C-5), 112.0 (C-2'), 74.2 (C-2), 64.8, 64.3 (C-4' and C-5'), 44.3 (C-3), 38.8 (C-6'), 31.1 (CH_2), 21.9 ($\text{Me}(\text{C-3})$), 21.6 ($\text{Me}(\text{C-3})$), 8.1 (CH_3).

IR (thin film): ν (cm^{-1}) 3420, 3087, 2976, 1639, 1466, 1418, 1115, 1063, 948.

MS (IC, NH_3): m/z 257 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 240 ($\text{M}+\text{H}^+$).

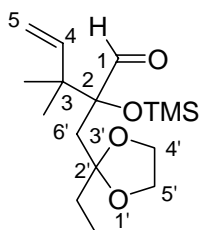
R_f 0.6 (E/PE 20/80).

Reduction and hydrolysis of the nitrile functionality:



The nitrile **4.21** (1.07 g, 3.44 mmol) was dissolved in diethyl ether (20 mL) and cooled to -78°C . DIBAL-H (20.6 mL, 1M in hexanes, 20.6 mmol, 4.00 equiv) was then added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 90 min then warmed to 0°C and stirred for 1 h. The reaction was quenched by addition of ethyl acetate (20 mL), diluted with diethyl ether (100 mL) and allowed to warm to RT.

Silica (20 g) was added to the solution, which was then placed at 5°C overnight. After completion of the reaction, the mixture was warmed to RT and the silica was filtered off. Solvents were evaporated at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 then 20/80) yielded the desired 2-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-trimethylsiloxy-3,3-dimethylpent-4-enal **4.23** (66 mg, 6%) as a pale yellow oil, and the deprotected aldehyde 2-(2-ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylpent-4-enal **4.24** (100 mg, 12 % yield) as a colourless oil.

2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-trimethyl-siloxy-3,3-dimethyl-pent-4-enal 4.23**4.23**

$C_{16}H_{30}O_4Si$
Mol. Wt.: 314,49

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 9.61 (s, 1H, H-1), 6.06 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-4), 5.08 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-5(*cis*)), 5.03 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-5(*trans*)), 3.94-3.75 (m, 4H, H-4' and H-5'), 2.33 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-6'), 2.12 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, H-6'), 1.81-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.03 (s, 3H, Me(C-3)), 1.02 (s, 3H, Me(C-3)), 0.86 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 0.21 (s, 9H, TMS).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 203.1 (C-1), 143.9 (C-4), 113.6 (C-5), 110.9 (C-2'), 86.0 (C-2), 65.0 (C-4'), 63.8 (C-5'), 45.3 (C-3), 41.4 (C-6'), 31.2 (CH_2), 22.8 (Me(C-3)), 22.6 (Me(C-3)), 7.8 (CH_3), 3.5 (TMS).

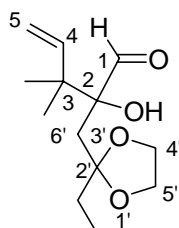
IR (film): ν (cm^{-1}) 3448, 3085, 2969, 2722, 1735, 1637, 1466, 1415, 1380, 1365, 1324, 1249, 1153, 1061, 1006.

MS (CI, NH_3): (m/z) 315 ($M+H^+$), 225, 181.

R_f 0.9 (E/PE 5/95).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{30}O_4Si$: C, 61.11; H, 9.61.

Found: C, 61.06; H, 9.49.

2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylpent-4-enal 4.24**4.24**

$C_{13}H_{22}O_4$
Mol. Wt.: 242,31

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 9.67 (s, 1H, H-1), 6.04 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.6$ Hz, H-4), 5.13 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-5(*cis*)), 5.07 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-5(*trans*)), 4.07 (s, 1H, OH), 3.95-3.74 (m, 4H, H-4' and H-5'), 2.45 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-6'), 2.16 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, H-6'), 1.65-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.09 (s, 3H, Me(C-3)), 1.06 (s, 3H, Me(C-3)), 0.89 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 204.3 (C-1), 143.2 (C-4), 114.0 (C-5), 112.1 (C-2'), 81.1 (C-2), 64.3 (C-4' and C-5'), 43.8 (C-3), 37.5 (C-6'), 30.9 (CH_2), 22.1 (Me(C-3)), 21.5 (Me(C-3)), 8.4 (CH_3).

IR (film): ν (cm^{-1}) 3488, 3085, 2968, 1726, 1637, 1465, 1416, 1363, 1148, 1074, 921.

MS (CI, NH_3): (m/z) 260 ($M+NH_4^+$), 243 ($M+H^+$), 225.

R_f 0.3 (E/PE 5/95).

(1'S)-3-(1-Methyl-2-oxocyclohexyl)methyl propionate 4.26¹¹

2-Methylcyclohexanone (18.4 mL, 152 mmol), (*R*)-(+)- α -methylbenzylamine (20.0 mL, 155 mmol, 1.02 equiv) and *p*-TsOH (61 mg, 0.2 mol%) were dissolved in dry toluene (100 mL) and heated to reflux with a Dean-Stark trap attached. After 3 h, the Dean-Stark trap was replaced by a distillation head and most of the toluene was distilled off. Then the residue was distilled (120-145 °C/1 mm Hg) to obtain a clear oil.

Methyl acrylate (9.03 mL, 155 mmol, 1.02 equiv) was then added and the mixture was stirred at RT for 10 days. The reaction was quenched by addition of aqueous acetic acid (10%, 10 mL) and stirred for 2 h. The phases were then separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*50 mL). The combined organic fractions were washed with brine (2*50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered before removal of the solvent at reduced pressure. Purification of the crude product by distillation (85-95°C/1 mm Hg) afforded the desired (*S*)-methyl-3-(1-methyl-2-oxocyclohexyl)propionate **4.26** (16.0 g, 54% yield over two steps) as a clear oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 3.66 (s, 3H, OMe), 2.42-2.36 (m, 2H, H-2), 2.15 (ddd, 1H, $J = 16.7, 11.3, 5.1$ Hz, H-3'), 2.04 (ddd, 1H, $J = 16.7, 11.3, 5.1$ Hz, H-3'), 1.75 (m, 8H, H-4', H-5', H-6' and H-3), 1.06 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 215.1 (C-2'), 174.0 (C-1), 51.5 (OMe), 47.8 (C-1'), 39.2 (C-2), 38.6 (C-3'), 32.4, 28.9, 27.3 (C-4', C-5' and C-6'), 22.3 (Me), 20.9 (C-3).

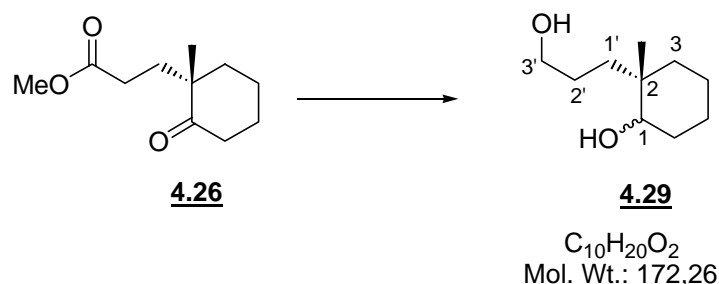
IR (film): ν (cm⁻¹) 2936, 2865, 1741, 1702, 1438, 1378, 1305, 1172.

MS (CI, NH₃): (m/z) 216 (M+NH₄⁺), 199 (M+H⁺), 168.

[α]_D²⁰: -31.9 (*c* 12.6, EtOH).

R_f 0.6 (E/PE 50/50).

(2S)-2-(3-Hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol 4.29



A solution of the ketoester **4.26** (8.00 g, 40.4 mmol) in THF (85 mL) was added dropwise at 0°C to a suspension of $LiAlH_4$ (3.80 g, 101 mmol, 2.50 equiv) in THF (100 mL). The resulting mixture was then allowed to warm slowly to RT, and stirred for 7 h.

After cooling to 0°C, water (4 mL), aqueous NaOH (6N, 4 mL) and water (12 mL) were added, then the mixture was stirred for 45 min. The aluminium salts were filtered at reduced pressure through a pad of celite then the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure to afford the desired (2S)-2-(3-hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol (6.60 g, 95%) as a white solid. The crude diol **4.29** was used in the next step without any purification.

M.p. 41°C.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 3.67-3.63 (m, 2H, H-3'), 3.49-3.34 (m, 3H, H-6 and H-1), 2.82-2.24 (brs, 1H, OH), 1.73-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.59-1.44 (m, 3H, CH_2), 1.44-1.31 (m, 5H, CH_2), 0.91 (s, 1.5H, Me), 0.85 (s, 1.5H, Me).

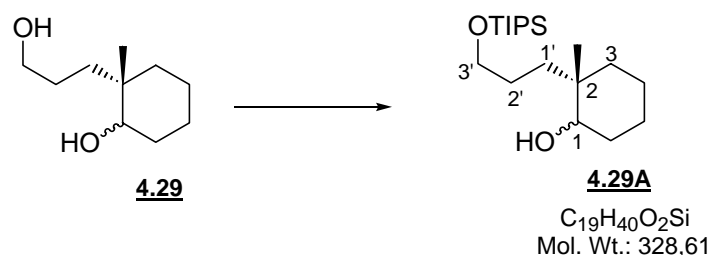
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 77.2, 75.6 (C-1), 67.9, 63.7 (C-9), 37.6, 37.0 (C-2), 36.7, 35.1, 34.2, 30.5, 29.6, 26.3, 26.1, 25.6, 24.5 (CH_2), 23.7 (Me(C-2)), 22.9, 21.2, 21.1 (CH_2), 17.1 (Me(C-2)).

IR (CaF_2 , CCl_4 , 1 mg/mL): ν (cm^{-1}) 3629, 3346, 2934, 2863, 2290, 2006, 1853, 1549, 1468, 1450, 1378, 1329, 1252.

MS (Cl, NH₃): (*m/z*) 190 (M+NH₄⁺), 173 (M+H⁺), 155.

R_f 0.1 (E/PE 80/20).

(2*S*)-2-Methyl-2-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohexanol 4.29A



Triethylamine (6.15 mL, 44.1 mmol, 1.90 equiv), DMAP (400 mg, 10% wt) and TIPSCl (7.95 mL, 37.2 mmol, 1.60 equiv) were added to a solution of diol 4.29 (4.0 g, 23 mmol) in DCM (35 mL) at 0°C. The resulting mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight.

The reaction was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 10 mL). The aqueous phase was then extracted with diethyl ether (3*25 mL). The combined organic fractions were washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (2*S*)-2-methyl-2-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohexanol 4.29A (8.27 g, quantitative yield) as a pale yellow oil, as a mixture of two diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 3.70-3.65 (m, 2H, H-3'), 3.46-3.38 (m, 1H, H-1), 1.74-1.6 (m, 2H, H-6), 1.6-1.22 (m, 10H, CH₂), 1.21-0.97 (m, 21H, TIPS), 0.94 (s, 1.5H, Me), 0.88 (s, 1.5H, Me).

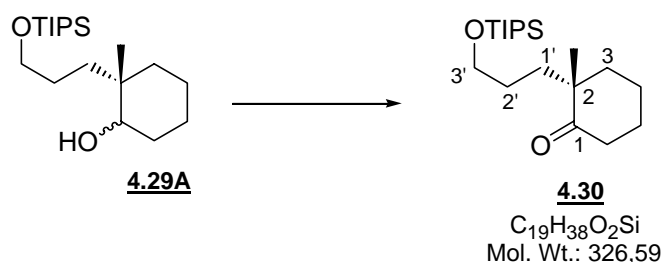
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 76.4 (C-1), 75.8 (C-1), 65.8 (C-3'), 64.3 (C-3'), 37.6 (C-2), 37.1 (C-2), 36.5 (CH₂), 35.0 (CH₂), 34.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 24.1 (CH(TIPS)), 23.86 (CH(TIPS)), 21.3 (CH₂), 21.2 (CH₂), 18.0 (Me), 17.7 (Me), 12.3 (CH₃(TIPS)), 12.0 (CH₃(TIPS)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3404, 2942, 2859, 2725, 1464, 1383, 1248.

MS (Cl, NH₃): (*m/z*) 329 (M+H⁺), 310, 138.

R_f 0.6 (E/PE 50/50).

(2*S*)-2-Methyl-2-(3-triisopropylsiloxypentyl)cyclohexanone 4.30



A solution of IBX (20.0 g, 70.5 mmol, 1.20 equiv) in DMSO (60 mL) was added slowly at RT to a stirred solution of alcohol **4.29A** (19.3 g, 58.7 mmol) in THF (100 mL). The resulting mixture was stirred in the dark at RT overnight.

When the reaction was completed, water (80 mL) was added as well as diethyl ether (80 mL). The biphasic system was stirred for 3 h. The white salts were then filtered at reduced pressure through a pad of celite. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*50 mL). The combined organic fractions were washed with water (40 mL) and brine (40 mL), dried over magnesium sulfate, filtered before removal of the solvents at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (2*S*)-2-methyl-2-(3-triisopropyl siloxypentyl)cyclohexanone **4.30** (15.5 g, 81 % yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 3.66 (2 dd, 2H, *J* = 10.0, 6.2 Hz, H-3'), 2.44 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 10.6, 5.9 Hz, H-6), 2.32 (dt, 1H, *J* = 14.1, 6.1 Hz, H-6), 2.00-1.20 (m, 10 H, H-3, H-4, H-5, H-1' and H-2'), 1.10 (hept, 3H, *J* = 4.5 Hz, CH(TIPS)), 1.07 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, Me), 1.06 (d, 18H, *J* = 5.0 Hz, CH₃(TIPS)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 216.0 (C-1), 63.1 (C-3'), 48.3 (C-2), 40.0 (C-6), 38.3, 33.9, 27.2, 27.1 (CH₂), 22.5 (Me), 20.6 (CH₂), 18.0 (CH(TIPS)), 11.9 (CH₃(TIPS)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 2941, 2865, 2361, 2344, 1708, 1464, 1379, 1257.

MS (Cl, NH₃): (*m/z*) 327 (M+H⁺), 283, 153.

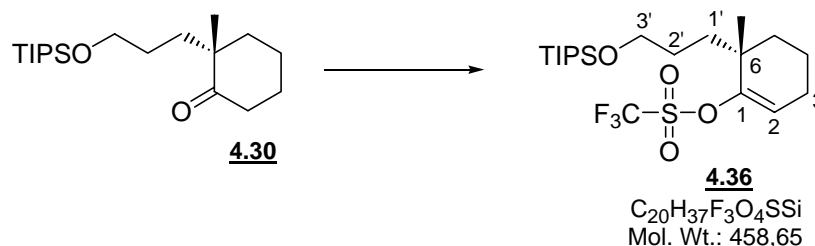
[α]²⁰_D: -34.6 (*c* 1.81, EtOH).

R_f 0.66 (E/PE 1/100).

Anal. Calcd for C₁₉H₃₈O₂Si: C, 69.87; H, 11.73.

Found: C, 70.05; H, 11.71.

(6*S*)-6-Methyl-6-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohex-1-enyltrifluoromethanesulfonate
4.36¹²



KHMDS (5.36 mL, 2.68 mmol, 0.5 M in toluene, 2.00 equiv) was added dropwise at -78°C to a solution of the ketone **4.30** (437 mg, 1.34 mmol) and HMPA (233 μL, 1.34 mmol, 1.00 equiv) in THF (3.0 mL). The reaction mixture was then warmed to -10°C for 30 min then cooled back to -78°C. A solution of Comins' reagent¹³ (788 mg, 2.00 mmol, 1.50 equiv) in THF (1.0 mL) was added *via* cannula to the cooled enolate solution. The resulting mixture was allowed to warm to RT over several hours and stirred overnight at this temperature.

The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 5 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*10 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (pure petroleum ether then 5% diethyl ether in petroleum ether) afforded the desired (6*S*)-6-methyl-6-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate **4.36** (460 mg, 75 % yield) as a pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 5.72 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-2), 3.68 (d, 2H, $J = 3.2$ Hz, H-3'), 2.2-2.14 (m, 2H, H-3), 1.80-1.70 (m, 1H, CH_2), 1.70-1.58 (m, 2H, CH_2), 1.58-1.45 (m, 5H, CH_2), 1.15 (s, 3H, Me), 1.10-1.04 (m, 21H, TIPS).

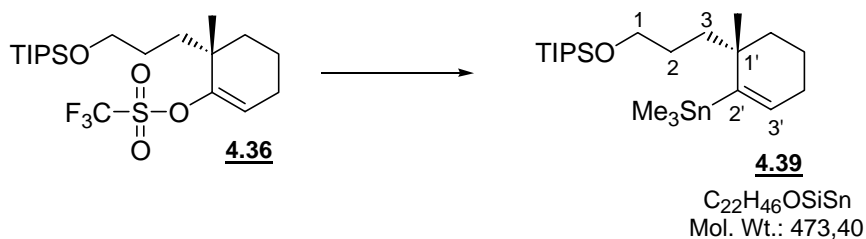
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 155.4 (C-1), 124.6 (q, $J = 292.7$ Hz, CF_3) 116.8 (C-2), 63.6 (C-3'), 37.8 (C-6), 35.2, 34.6, 27.4, 24.8 (CH_2), 24.5 ($\text{CH}(\text{TIPS})$), 16.3 (CH_2), 17.9 ($\text{CH}_3(\text{TIPS})$), 11.9 (Me).

IR (film): ν (cm^{-1}) 2943, 2866, 1675, 1464, 1414, 1248, 1210, 1145, 1106.

MS (CI, NH_3): (m/z) 459 ($\text{M}+\text{H}^+$), 360, 218.

R_f 0.90 (E/PE 1/100).

(1'S)-Triisopropyl[3-(1-methyl-2-trimethylstannanylcyclohex-2-enyl)propoxy]silane
4.39¹⁴



LiCl (308 mg, 7.26 mmol, 6.00 equiv), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (150 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv) and $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ (276 μL , 1.33 mmol, 1.10 equiv) were added to a solution of vinyl triflate **4.36** (555 mg, 1.21 mmol) in THF (17 mL). The resulting mixture was degassed three times then placed under argon and refluxed gently for 3 h. After cooling, the mixture was diluted with petroleum ether (10 mL) and aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL) was added. The phases were separated then the aqueous layer was extracted with petroleum ether (3*20 mL). The combined organic fractions were washed with aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 20 mL) and brine (15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. The product was taken up in petroleum ether and filtered

through silica gel (pretreated with 20% triethylamine in petroleum ether, elution with 1% triethylamine in petroleum ether) to give the desired (1'S)-triisopropyl[3-(1-methyl-2-trimethylstannanylcyclohex-2-enyl)propoxy]silane **4.39** (633 mg, quantitative yield) as a colourless oil.

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.77 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J^{^1\text{H}-^{117}\text{Sn}} = J^{^1\text{H}-^{119}\text{Sn}} = 41.2$ Hz, H-3'), 3.65 (m, 2H, H-1), 2.03-1.98 (m, 2H, H-4'), 1.65-1.56 (m, 2H, CH₂), 1.56-1.31 (m, 6H, CH₂), 1.19-1.00 (m, 21H, TIPS), 0.98 (s, 3H, Me), 0.12 (s, 9H, Me₃Sn).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 151.4 (C-2'), 135.0 (C-3'), 63.2 (C-1), 45.3, 38.2 (CH₂), 37.8 (C-1'), 33.6 (CH₂), 27.5 (CH(TIPS)), 26.8, 18.0 (CH₂), 17.1 (CH₃(TIPS)), 10.9 (Me), -8.40 (Me₃Sn).

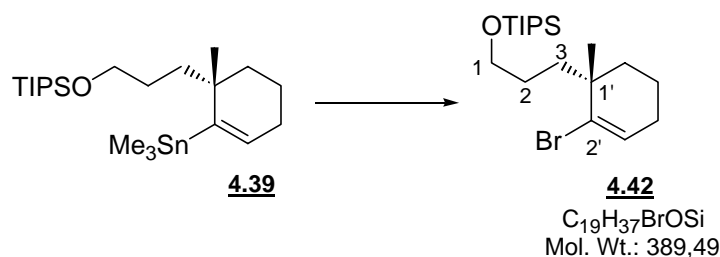
IR (film): ν (cm⁻¹) 2942, 2913, 2360, 2344, 1464, 1382, 1259, 1187, 1103.

MS (CI, NH₃): (m/z) 459, 432, 307.

R_f 0.71 (Triethylamine/PE 2/100).

(1'S)-[3-(2-Bromo-1-methyl-cyclohex-2-enyl)propoxy]triisopropylsilane **4.42**

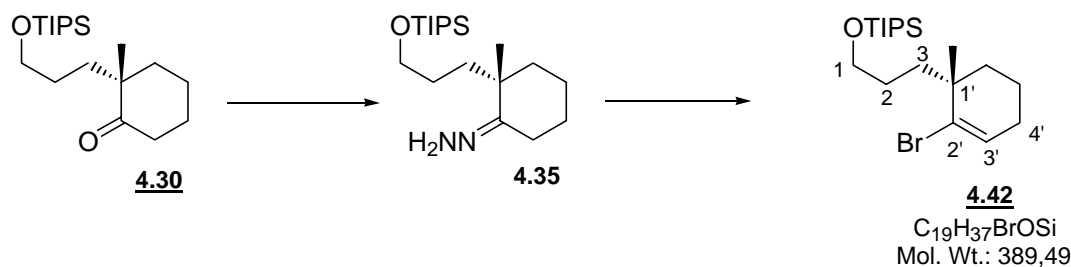
- Starting from vinyl tin precursor **4.39**:¹⁵



A solution of vinyl tin compound **4.39** (93 mg, 0.20 mmol) in dichloromethane (2.5 mL) was cooled to -78°C. This solution was treated with bromine (1 M in dichloromethane) at -78°C until the reaction mixture turned slightly yellow. The reaction was followed by TLC and had gone to completion 5 min later. Petroleum ether (5 mL) was then added and the mixture was

poured into aqueous sodium thiosulfate (sat., 10 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with petroleum ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/100 then 2/100) to give the desired (1'S)[3-(2-bromo-1-cyclohex-2-enyl)-propoxy]triisopropylsilane **4.42** (56 mg, 73% yield) as a yellow oil.

▪ **Starting from ketone 4.30 via an intermediate hydrazone 4.35:**



The ketone **4.30** (476 mg, 1.46 mmol) was dissolved in a mixture of absolute ethanol/hydrazine monohydrate/triethylamine: 5/4/1 (0.1 M) and stirred at reflux for 2 h. After cooling, the solvents were removed in vacuo and the hydrazone was dried at reduced pressure for 4 h (with a trap to remove the excess hydrazine). It was then dissolved in THF (15 mL), cooled to 0°C and *N*-bromosuccinimide (522 mg, 2.94 mmol, 2.1 equiv) was added in one portion. After gas evolution has ceased, the resulting mixture is stirred at 0°C for 15 min. The mixture was then poured into a cold aqueous solution of sodium thiosulfate (sat., 25 mL) and stirred for a few minutes. The layers were then separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*20 mL). The combined organic layers were washed with water (15 mL) then brine (15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 2/98) afforded the desired **4.42** (1'S)[3-(2-bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxy]triisopropylsilane (335 mg, 59% yield) as a yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 6.01 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-3'), 3.72-3.61 (m, 2H, H-1), 2.04-1.98 (m, 1H, H-4'), 1.86-1.77 (m, 1H, H-4'), 1.69-1.32 (m, 8H, H-5', H-6', H-2 and H-3), 1.21 (s, 3H, Me), 1.14-0.98 (m, 21H, TIPS).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 134.9 (C-2'), 130.3 (C-3'), 63.9 (C-1), 40.6 (C-1'), 36.9 (CH_2), 35.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.0 ($\text{CH}(\text{TIPS})$), 19.0 (CH_2), 18.1 ($\text{CH}_3(\text{TIPS})$), 12.1 (Me).

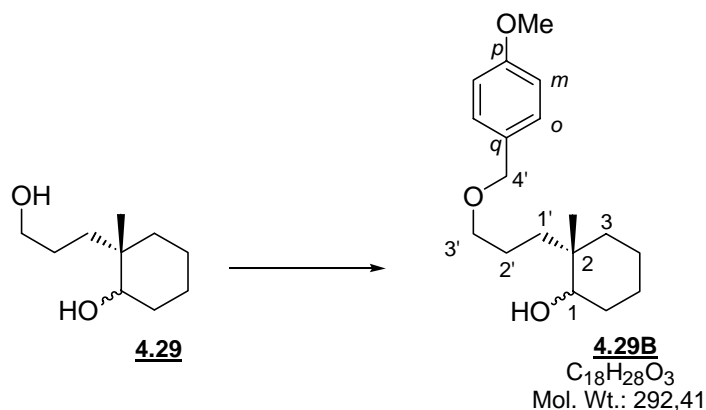
IR (film): ν (cm^{-1}) 2941, 2865, 2726, 2364, 2343, 1635, 1463, 1381, 1258.

MS (CI, NH_3): (m/z) 390 ($\text{M}+\text{H}^+$), 361, 347, 309.

$[\alpha]_D^{20}$: +30.6 (c 2.20, CH_2Cl_2).

R_f 0.93 (PE).

(2S)-2-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-2-methylcyclohexanol 4.29B



A solution of diol **4.29** (2.00 g, 11.6 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise at -78°C to a suspension of sodium hydride (1.02 g, 25.5 mmol, 2.20 equiv, 60% wt in mineral oil) in THF (30 mL), followed by dropwise addition of PMBBBr (2.57 g, 12.8 mmol, 1.10 equiv) in THF (15 mL). The mixture was then warmed to RT and stirred overnight.

The reaction was quenched by addition of aqueous HCl (1N, 15 mL). After separation of the two phases, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*15 mL). The combined

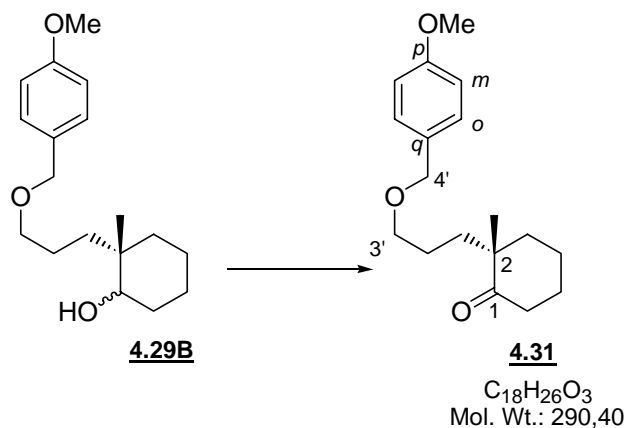
organic fractions were washed with aqueous sodium hydrogencarbonate (15 mL) then brine (15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 50/50) afforded the desired of (2*S*)-2-[3-(4-methoxybenzyloxy)propyl]-2-methylcyclohexanol **4.29B** (1.51 g, 45% yield) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.27 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H Ar), 6.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, H Ar), 4.45 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-4'), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.44 (m, 3H, H-3' and H-1), 1.72-1.23 (m, 13H, CH₂ and OH), 0.93 (s, 1.5H, Me), 0.87 (s, 1.5H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 159.0 (C-1), 130.5 (C-*q*), 129.3 (C-Ar), 113.7 (OMe), 104.5 (C-*p*), 72.6, 71.0 (C-3' and C-4'), 36.7 (C-2), 34.8 (CH₂), 34.2 (CH₂), 30.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.2 (Me), 21.2 (CH₂).

R_f 0.37 (E/PE 50/50).

(2*S*)-2-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-2-methylcyclohexanone 4.31



A solution of IBX (1.75 g, 6.20 mmol, 1.20 equiv) in DMSO (25 mL) was added slowly at RT to a stirred solution of alcohol **4.29B** (1.51g, 5.16 mmol) in THF (25 mL). The resulting mixture was stirred in the dark at RT overnight.

When the reaction had gone to completion, water (25 mL) was added then the organic phase was diluted with diethyl ether (50 mL). The biphasic system was stirred for 3 h. The white salts were then filtered at reduced pressure through a pad of celite. The phases were separated

and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*25 mL). The combined organic fractions were washed with water (25 mL) then brine (20 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 30/70) afforded the desired (2*S*)-2-[3-(4-methoxy-benzyloxy)propyl]-2-methylcyclohexanone **4.31** (1.17 g, 78% yield) as a pale yellow oil.

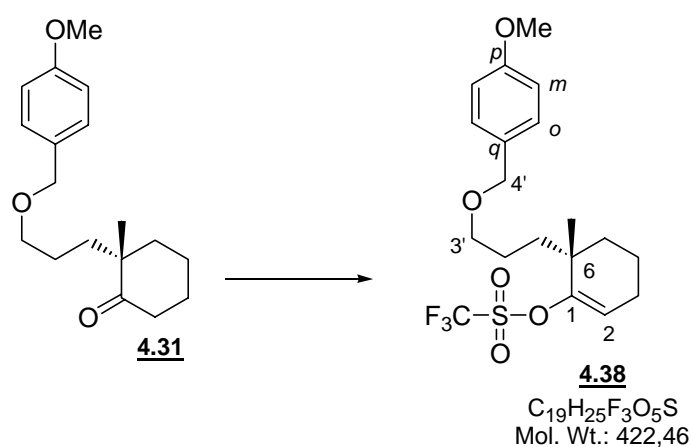
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.26 (d, 2H, J = 8.3 Hz, H Ar), 6.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H Ar), 4.43 (s, 2H, H-4'), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.43 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-3'), 2.46-2.30 (m, 2H, H-6), 1.93-1.83 (m, 1H, CH₂), 1.82-1.64 (m, 5H, CH₂), 1.64-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.43 (m, 1H, CH₂), 1.43-1.32 (m, 1H, CH₂), 1.06 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 216.0 (C-1), 129.3 (C-Ar), 131.3 (C-*q*), 113.7 (OMe), 100.6 (C-*p*), 72.5, 70.3 (C-3' and C-4'), 39.3 (CH₂), 38.7 (CH₂), 36.5 (C-2), 34.0 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.5 (Me), 20.1 (CH₂).

MS (CI, NH₃): (m/z) 291 (M+H⁺).

R_f 0.55 (E/PE 30/70).

(6*S*)-6-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-6-methylcyclohex-1-enyltrifluoromethanesulfonate **4.38**



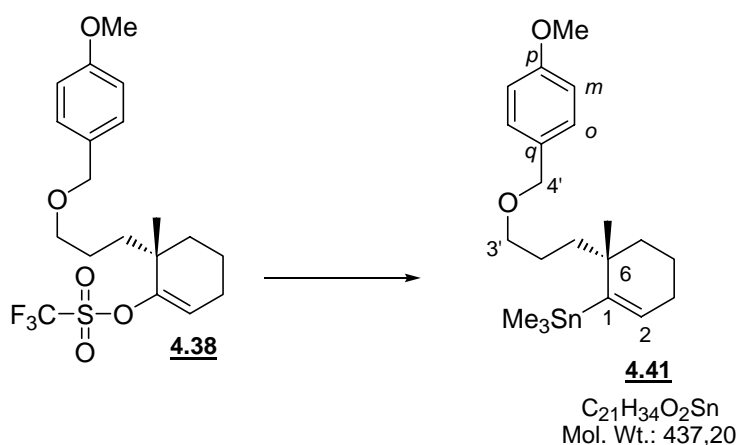
KHMDS (16.2 mL, 8.06 mmol, 2.00 equiv, 0.5 M in toluene) was added dropwise at -78°C to a solution of ketone **4.31** (1.17 g, 4.03 mmol) and HMPA (700 μL , 4.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (6.0 mL). The reaction mixture was warmed to -10°C for 30 min then cooled again to -78°C . Phenyltriflimide (2.45 g, 6.85 mmol, 1.50 equiv) in THF (3 mL) was added *via* cannula to the cooled solution. The resulting mixture was allowed to warm to RT over several hours and stirred overnight at this temperature.

The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*15 mL). The combined organic fractions were washed with brine (15 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/100) yielded the desired (6*S*)-6-[3-(4-methoxybenzyloxy)propyl]-6-methylcyclohex-1-enyl trifluoromethane sulfonate **4.38** (1.46 g, 86 % yield) as a pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.27 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-Ar), 6.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 5.72 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-2), 4.44 (s, 2H, H-4'), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.50-3.38 (m, 2H, H-3'), 2.21-2.13 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.71 (m, 1H, CH_2), 1.67-1.50 (m, 7H, CH_2), 1.14 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 155.8 (C-1), 130.5 (C-*q*), 129.3 (C-Ar), 129.2 (q, $J = 287.6$, CF_3), 117.1 (C-2), 113.7 (OMe), 100.6 (C-*p*), 72.6, 70.3 (C-3' and C-4'), 55.2 (C-6), 35.1 (CH_2), 34.8 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.5 (Me), 24.3 (CH_2), 18.3 (CH_2).

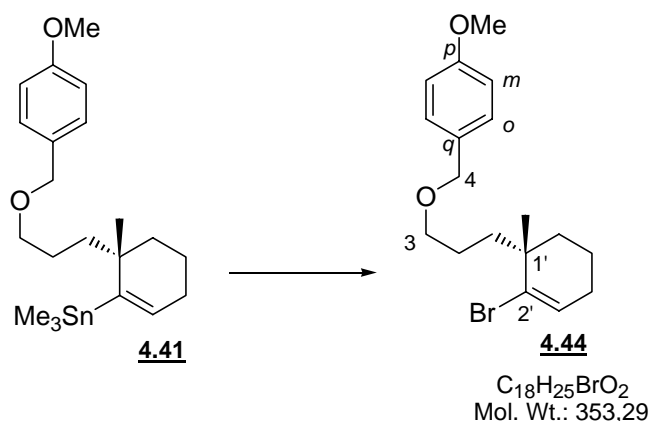
R_f 0.26 (E/PE 10/100).

(6*S*)-{6-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-6-methylcyclohex-1-enyl}trimethylstannane**4.41**

LiCl (879 mg, 20.7 mmol, 6.0 equiv), [Pd(PPh₃)₄] (435 mg, 0.35 mmol, 0.10 equiv) and (Me₃Sn)₂ (790 μL, 3.8 mmol, 1.1 equiv) were added to a solution of vinyl triflate **4.38** (1.46 g, 3.46 mmol) in THF (45 mL). The resulting mixture was degassed three times then placed under argon and refluxed gently for 6 h. After cooling, petroleum ether (20 mL) was added, followed by aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 15 mL). The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with petroleum ether (3*15 mL). The combined organic fractions were washed with sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL) and brine (15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. The product was taken up in petroleum ether and filtered through silica gel (pretreated with 20% triethylamine in petroleum ether, elution with 1% triethylamine in petroleum ether) to give the desired {(6*S*)-6-[3-(4-methoxybenzyloxy)propyl]-6-methylcyclohex-1-enyl}trimethylstannane **4.41** (1.23 g, 82% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.27 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-Ar), 5.77 (t, 1H, *J* = 3.6 Hz, *J*¹H-¹¹⁷Sn = *J*¹H-¹¹⁹Sn = 41.1 Hz, H-2), 4.44 (s, 2H, H-4'), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.45-3.38 (m, 2H, H-3'), 2.02-1.96 (m, 2H, H-3), 1.65-1.55 (m, 4H, CH₂), 1.55-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.42-1.29 (m, 2H, CH₂), 0.97 (s, 3H, Me), 0.12 (s, 9H, Me₃Sn).

R_f 0.84 (E/PE 5/100).

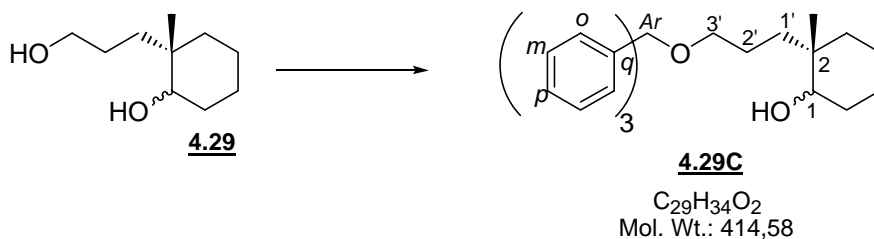
(1'S)-1-[3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxymethyl]-4-methoxybenzene 4.44

A solution of vinyl tin **4.41** (1.23 g, 2.81 mmol) in dichloromethane (20 mL) was cooled to -78°C . This solution was treated with bromine (1.0 M in dichloromethane) at -78°C until the reaction mixture turned slightly yellow. The reaction was followed by TLC and had gone to completion 5 min later. Petroleum ether (10 mL) was added and the mixture was poured into aqueous sodium thiosulfate (sat., 15 mL). The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with petroleum ether (3*15 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether: 1/100 then 2/100) to give the desired (1'S)-1-[3-(2-bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxymethyl]-4-methoxybenzene **4.44** (591 mg 60% yield) as a yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H-Ar), 6.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H-Ar), 6.06 (t, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-3'), 4.45 (s, 2H, H-4), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.50-3.40 (m, 2H, H-3), 2.10-1.97 (m, 2H, H-4'), 1.82-1.72 (m, 1H, CH_2), 1.68-1.52 (m, 6H, CH_2), 1.45-1.36 (m, 1H, CH_2), 1.11 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 134.6 (C-2'), 130.6 (C-*q*), 130.5 (C-3'), 129.2 (C-Ar), 113.7 (C-*p*), 72.5 (C-4), 70.7 (C-3), 55.2 (OMe), 40.6 (C-1'), 37.1 (CH_2), 34.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.0 (Me), 24.4 (CH_2), 18.9 (CH_2).

R_f 0.15 (E/PE 1/100).

(2*S*)-2-Methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanol 4.29C¹⁶

4-Dimethylamino-*N*-triphenylmethyl pyridinium chloride (11.3 g, 27.9 mmol, 1.20 equiv) was added at RT to a solution of diol 4.29 (4.0 g, 23 mmol) in dichloromethane (60 mL). The resulting mixture was refluxed overnight. After cooling, diethyl ether (30 mL) was added, and the white salts were filtered off. The solution was dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was evaporated at reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 30/70 then 40/60) to give the desired (2*S*)-2-methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanol 4.29C (8.63 g, 90% yield) as a white solid.

M.p. 82-85°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.51-7.47 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.33 (t, 6H, $J = 7.6$ Hz, H Ar(*m*)), 7.29-7.23 (m, 3H, H Ar(*p*)), 3.44-3.34 (m, 1H, H-1), 3.14-3.04 (m, 2H, H-3'), 1.15-1.75 (m, 12H, CH₂), 0.96 (s, 1.5H, Me), 0.89 (s, 1.5H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 144.5 (C-*q*), 128.7, 127.7, 126.8 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 86.4 (C-Ar), 75.8 (C-1), 64.8 (C-3'), 36.9 (C-2), 34.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.7 (CH₂), 24.0 (CH₂), 21.2 (CH₂), 17.1 (Me).

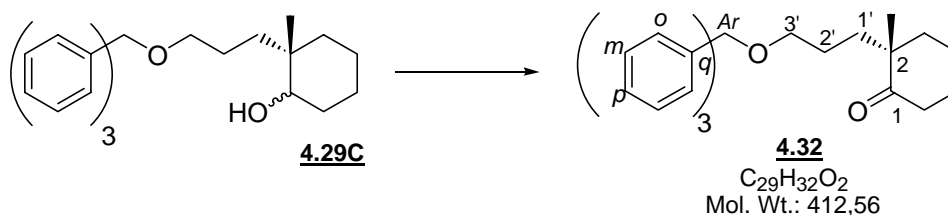
IR (CaF₂, CCl₄, 1 mg/mL): ν (cm⁻¹) 3462, 2928, 2243, 1957, 1817, 1596, 1490.

MS (CI, NH₃): (m/z) 243 (Ph₃C⁺).

R_f 0.2 (E/PE 20/80).

Anal. Calcd for C₂₉H₃₄O₂: C, 84.02; H, 8.27.

Found: C, 83.89; H, 8.53.

(2*S*)-2-Methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanone 4.32

A solution of IBX (1.92 g, 6.80 mmol, 1.20 equiv) in DMSO (15 mL) was added slowly at RT to a stirred solution of alcohol 4.29C (2.35 g, 5.67 mmol) in THF (15 mL). The resulting mixture was stirred at RT overnight.

When the reaction had gone to completion, water (40 mL) was added then the organic phase was diluted with diethyl ether (30 mL). The biphasic system was stirred for 3 h. The white salts were then filtered on a pad of celite. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*20 mL). The combined organic fractions were washed with water (20 mL) then brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 50/50) afforded the desired (2*S*)-2-methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanone 4.32 (2.01 g, 86% yield) as a white solid.

Mp 117-118°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.46-7.41 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.34-7.27 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.27-7.21 (m, 3H, H Ar(*p*)), 3.07-3.01 (m, 2H, H-3'), 2.46-2.27 (m, 2H, H-6), 1.95-1.86 (m, 1H, CH₂), 1.86-1.72 (m, 4H, CH₂), 1.72-1.53 (m, 3H, CH₂), 1.47-1.30 (m, 2H, CH₂), 1.05 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 216.1 (C-1), 144.4 (C-*q*), 128.7, 127.7, 126.9 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 86.5 (C-*Ar*), 64.0 (C-3'), 48.5 (C-2), 39.4 (C-6), 38.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 22.6 (Me), 21.12 (CH₂).

IR (CaF₂, CCl₄, 1 mg/mL): ν (cm⁻¹) 3087, 3061, 3034, 2935, 2867, 2360, 1708, 1491, 1449, 1378, 1314.

MS (CI, NH₃): (*m/z*) 243 (Ph₃C⁺).

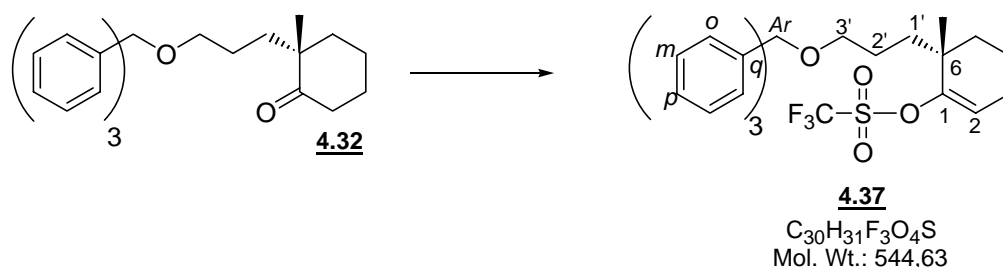
[α]²⁰_D: -32.0 (*c* 2.76, CH₂Cl₂).

R_f 0.6 (E/PE 20/80).

Anal. Calcd for C₂₉H₃₂O₂: C, 84.43; H, 7.82.

Found: C, 84.21; H, 8.08.

(6*S*)-6-Methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate 4.37



KHMDS (19.5 mL, 9.74 mmol, 2.00 equiv, 0.5 M in toluene) was added dropwise at -78°C to a solution of ketone 4.32 (2.01 g, 4.87 mmol) and HMPA (848 μL, 4.87 mmol, 1.00 equiv) in THF (10.0 mL). The reaction mixture was then warmed to -10°C for 30 min then cooled again to -78°C. *N*-Phenyltriflimide (2.96 g, 2.96 mmol, 1.7 equiv) in THF (4.0 mL) was added *via* a cannula to the cooled solution. The resulting mixture was allowed to warm to RT over several h and stirred overnight at this temperature.

The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*25 mL). The combined organic fractions were washed with brine (20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (pure petroleum ether then diethyl ether/petroleum ether: 1/100 then 2/100) afforded the desired (6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate 4.37 (2.58 g, 97 % yield) as a pale yellow solid.

M.p. 56°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.48-7.44 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.34-7.29 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.28-7.22 (m, 3H, H Ar(*p*)), 5.74 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-2), 3.10-3.04 (m, 2H, H-3'), 2.21-2.15 (m, 2H, H-3), 1.79-1.71 (m, 1H, CH_2), 1.72-1.42 (m, 7H, CH_2), 1.15 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 155.3 (C-1), 144.3 (C-*q*), 128.6, 127.7, 126.9 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 118.3 (q, $J = 314.0$ Hz, CF_3), 117.0 (C-2), 86.4 (C-*Ar*), 63.9 (C-3'), 38.0 (C-6), 35.2 (CH_2), 35.0 (CH_2), 24.8 (C-3), 24.6 (Me), 18.4 (CH_2).

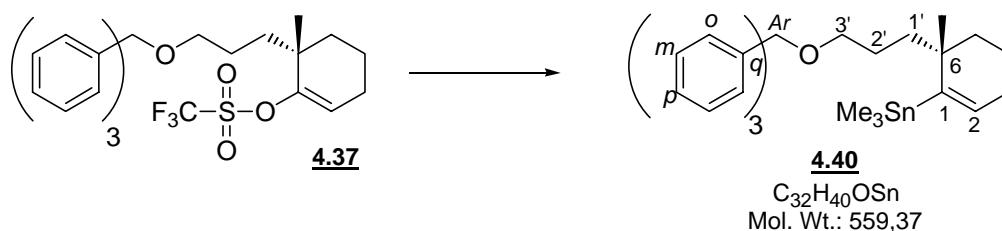
IR (CaF_2 , CCl_4 , 1 mg/mL): ν (cm^{-1}) 3062, 2939, 2869, 1675, 1597, 1491, 1446, 1414, 1247, 1216.

MS (Cl , NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +5.85 (c 2.49, CH_2Cl_2).

R_f 0.9 (E/PE 20/80).

(6*S*)-Trimethyl[6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]stannane 4.40¹⁷



LiCl (2.2 g, 52 mmol, 6.0 equiv), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (1.09 mg, 0.87 mmol, 0.10 equiv) and $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ (1.99 mL, 9.59 mmol, 1.10 equiv) were added to a solution of vinyl triflate 4.37 (4.75 g, 8.72 mmol) in THF (50 mL). The resulting mixture was degassed three times then placed under an argon atmosphere and refluxed gently for 3 h. After cooling, petroleum ether (20 mL) was added, followed by aqueous sodium hydrogencarbonate (10 mL). The phases were separated then the aqueous layer was extracted three times with petroleum ether (3*20 mL). The combined organic fractions were washed with sodium hydrogencarbonate (sat., 15 mL) and brine (15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced

pressure. The product was taken up in petroleum ether and filtered through silica gel (pretreated with 20% triethylamine in petroleum ether, elution with 1% triethylamine in petroleum ether) to give the desired (6*S*)-trimethyl[6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]stannane **4.40** (4.72 g, 95% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.45-7.50 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.45-7.37 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.35-7.26 (m, 3H, H Ar(*p*)), 5.78 (t, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J^{\text{H-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{H-}^{119}\text{Sn}} = 40.0$ Hz, H-2), 3.15-3.03 (m, 2H, H-3'), 2.10-2.02 (m, 2H, H-3), 1.72-1.57 (m, 4H, CH₂), 1.60-1.52 (m, 1H, CH₂), 1.48-1.33 (m, 3H, CH₂), 1.02 (s, 3H, Me), 0.16 (s, 9H, Me₃Sn).

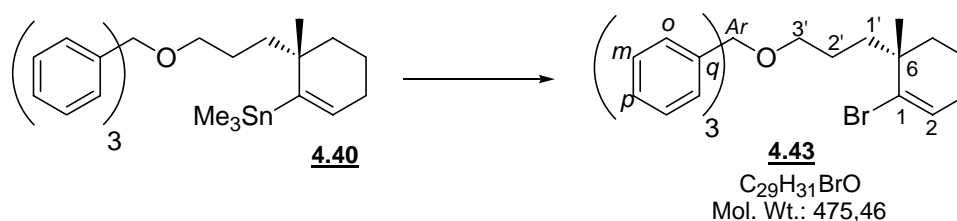
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 152.0 (C-1), 144.4 (C-*q*), 136.2 (C-2), 128.7, 127.6, 126.7 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 86.2 (C-*Ar*), 64.2 (C-3'), 39.7 (CH₂), 38.9 (C-6), 34.5 (CH₂), 28.5 (Me), 27.5 (C-3), 24.8 (CH₂), 19.0 (CH₂), -7.40 (Me₃Sn).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3059, 2925, 2359, 2343, 1957, 1598, 1490, 1448, 1374, 1222, 1073.

MS (CI, NH₃): (m/z) 243 (Ph₃C⁺).

R_f 0.8 (E/PE 5/100).

(6*S*)-[6-Methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]bromide **4.43**



The vinyl stannane compound **4.40** (8.70 g, 15.3 mmol) was dissolved in dichloromethane (80 mL) and the resulting mixture was cooled to -78°C. A freshly prepared solution of bromine (16.8 mL, 16.8 mmol, 1.10 equiv, 1 M in DCM) was added dropwise. The solution turned slightly yellow and was stirred for 15 min. The mixture was then poured into a cold aqueous solution of aqueous sodium thiosulfate (sat., 50 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (50 mL). The combined organic fractions

were washed successively with sodium thiosulfate (sat., 30 mL), brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 1/100) afforded the desired (6*S*)-[6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]bromide **4.43** (4.87 g, 82% yield) as a white solid.

M.p. 84-86°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.48-7.44 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.33-7.28 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.28-7.21 (m, 3H, H Ar(*p*)), 6.07 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-2), 3.11-3.00 (m, 2H, H-3'), 2.05-2.01 (m, 2H, H-3), 1.85-1.77 (m, 1H, CH₂), 1.68-1.61 (m, 3H, CH₂), 1.61-1.50 (m, 4H, H-1' and H-2'), 1.10 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 144.5 (C-*q*), 134.7 (C-1), 130.4 (C-2), 128.7, 127.9, 126.8 (C-*o*, C-*m*, C-*p*), 86.4 (C-*Ar*), 64.2 (C-3'), 40.6 (C-6), 37.2 (CH₂), 35.0 (CH₂), 28.1 (C-3), 27.0 (Me), 24.8 (CH₂), 18.9 (CH₂).

IR (CaF₂, CCl₄, 1mg/mL): ν (cm⁻¹) 2937, 2289, 1549, 1252, 1217.

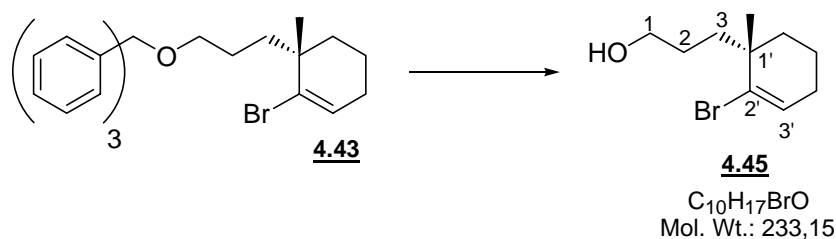
MS (Cl, NH₃): (m/z) 243 (Ph₃C⁺).

$[\alpha]_D^{20}$: -7.87 (c 2.71, CH₂Cl₂).

R_f 0.8 (E/PE 2/98).

Anal. Calcd for C₂₉H₃₁OBr: C, 73.26; H, 6.57.

Found: C, 73.11; H, 6.55.

(1'S)-3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propan-1-ol 4.45

Amberlyst H-15 (50 mg) was added to a solution of vinyl bromide **4.43** (200 mg, 0.4 mmol) in methanol (8 mL) at RT. The resulting solution was stirred at RT overnight. The resin was then filtered off and the solvent removed *in vacuo*. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 20/80 then 50/50) afforded the desired (1'S)-3-(2-bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propan-1-ol **4.45** (91 mg, 93% yield) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.11 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-3'), 3.72-3.68 (m, 2H, H-1), 2.08-2.03 (m, 2H, H-4'), 1.87-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.72-1.58 (m, 5H, 2 CH₂ and OH), 1.57-1.40 (m, 3H, CH₂), 1.16 (s, 3H, Me).

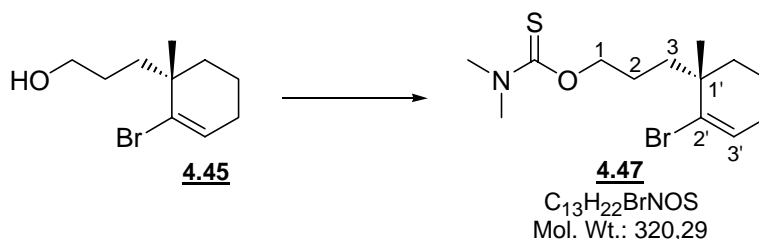
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 134.4 (C-2'), 130.6 (C-3'), 63.4 (C-1), 40.6 (C-1'), 36.8 (CH₂), 34.9 (CH₂), 28.1 (C-4'), 27.4 (CH₂), 27.0 (Me), 18.9 (CH₂).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3358, 2934, 1635, 1458, 1376, 1334, 1202, 1057.

MS (CI, NH₃): (m/z) 251 (M+NH₄⁺), 234 (M+H⁺).

$[\alpha]_D^{20}$: - 34.4 (c 1.09, CH₂Cl₂).

R_f 0.5 (E/PE 50/50).

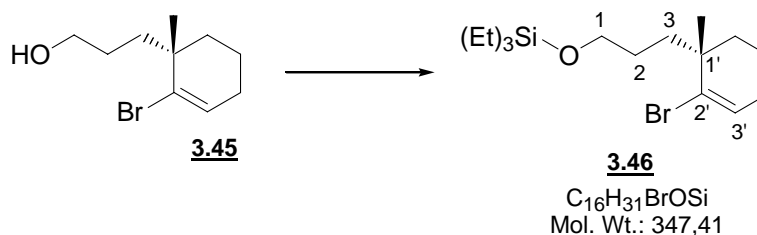
(1'S)-3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propyl dimethylthiocarbamate 4.47¹⁸

A solution of the deprotected vinyl bromide **4.45** (57 mg, 0.2 mmol) in THF (1.0 mL) was added at 0°C to a suspension of sodium hydride (11 mg, 0.3 mmol, 1.1 equiv) in THF (0.5 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min. Sodium iodide (2.0 mg, 48 μ mol, 0.02 equiv) and *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride (36 mg, 0.3 mmol, 1.2 equiv) were added successively and the resulting mixture was stirred overnight at RT. The reaction was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 3 mL). The layers were then separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3*5 mL) then the combined organic fractions were washed with brine (5 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/ petroleum ether: 10/90) afforded the desired (1'S)-3-(2-bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propyl dimethylthiocarbamate **4.47** (42 mg, 55% yield) as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.09 (t, 1H, J = 4.1 Hz, H-3'), 4.49-4.38 (m, 2H, H-1), 3.37 (s, 3H, N-Me), 3.13 (s, 3H, N-Me), 2.05-2.00 (m, 2H, H-4'), 1.88-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.73-1.61 (m, 5H, CH₂), 1.61-1.53 (m, 1H, CH₂), 1.45-1.34 (m, 1H, CH₂), 1.12 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 188.3 (C=S), 134.1 (C-2'), 130.8 (C-3'), 72.0 (C-1), 42.6 (N-Me), 40.6 (C-1'), 37.7 (N-Me), 37.1 (CH₂), 34.8 (CH₂), 28.1 (C-4'), 27.1 (Me), 23.7 (CH₂), 18.9 (CH₂).

***R*_f** 0.9 (E/PE 40/60).

(1'S)-[3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxy]triethylsilane 4.46

Triethylamine (163 μL , 1.17 mmol, 3.00 equiv) and TESOTf (220 μL , 1.0 mmol, 2.5 equiv) were added at -78°C to a solution of the deprotected vinyl bromide **4.45** (91 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (2.0 mL). The resulting mixture was then allowed to warm to RT and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 3 mL) and the resulting mixture was stirred for 30 min. The layers were then separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3*5 mL) then the combined organic fractions were washed with brine (5 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/100) afforded the desired (1'S)-[3-(2-bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxy]triethylsilane **4.46** (157 mg, quantitative yield) as a colourless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 6.06 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-3'), 3.66-3.54 (m, 2H, H-1), 2.04-1.98 (m, 2H, H-4'), 1.84-1.76 (m, 1H, CH_2), 1.67-1.61 (m, 2H, CH_2), 1.60-1.35 (m, 5H, CH_2), 1.11 (s, 3H, Me), 1.00-0.91 (m, 6H, $\text{CH}_2(\text{TES})$), 0.65-0.57 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{TES})$), 0.57-0.48 (m, 3H, $\text{CH}_3(\text{TES})$).

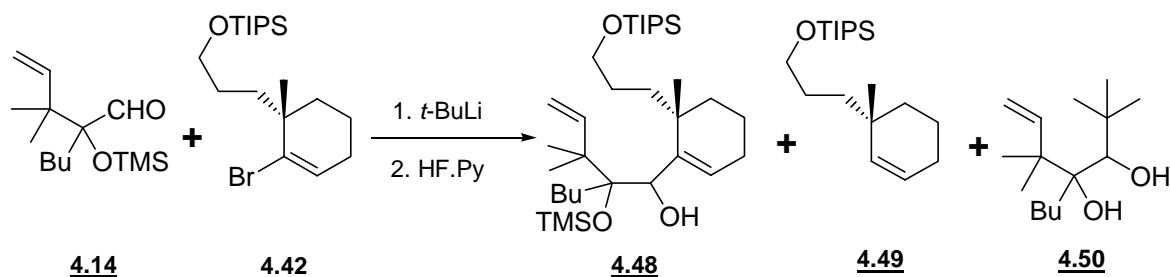
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 134.8 (C-2'), 130.4 (C-3'), 63.5 (C-1), 40.6 (C-1'), 36.9 (CH_2), 35.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.0 (Me), 18.9 (CH_2), 6.88 ($\text{CH}_3(\text{TES})$), 6.76 ($\text{CH}_3(\text{TES})$), 6.46 ($\text{CH}_2(\text{TES})$), 4.48 ($\text{CH}_2(\text{TES})$), 4.08 ($\text{CH}_2(\text{TES})$).

MS (CI , NH_3): (m/z) 348 ($\text{M}+\text{H}^+$), 267, 234, 217.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 12.8 (c 1.05, CH_2Cl_2).

R_f 0.8 (E/PE 10/90).

Part III

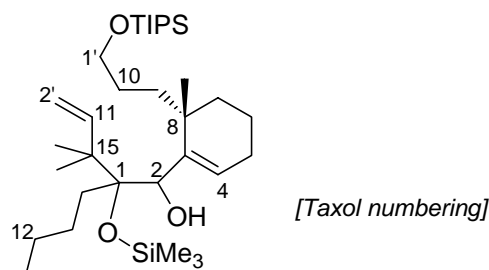
Nucleophilic addition:

tert-Butyllithium (1.5 mL, 1.9 mmol, 2.3 equiv, titrated 1.3 M) was added dropwise at -78°C to a solution of vinyl bromide **4.14** (321 mg, 0.82 mmol, 1.00 equiv) in THF (1.0 mL). The solution was stirred at -78°C for 50 minutes. When the halogen-metal exchange was completed (checked by TLC, eluant diethyl ether/petroleum ether 1/100), a cooled solution of aldehyde (295 mg, 1.15 mmol, 1.40 equiv) in THF (2.0 mL) was added dropwise *via* cannula. The resulting mixture became slightly yellow, and was allowed to stir at -78°C for 30 min, then allowed to warm to RT over 1 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 5 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (4 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether 0.5/100 then 1/100 then 2/100 then 4/100) yielded two fractions: the pure alkene **4.49** (95 mg, 37% yield) and an inseparable mixture of addition product and *tert*-butyllithium-addition product **4.48** and **4.50** (182 mg, 1:1.3 ratio determined by NMR).

A portion of this mixture (50 mg) was dissolved in THF (1.0 mL) and treated at 0°C with HF.Py (1.0 mL).¹⁹ The mixture was stirred at 0°C for 1 h then it was allowed to warm to RT. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 2 mL). The phases were separated then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 mL). The combined organic fractions were washed with water (5 mL) then brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 1/100 then 2/100

then 4/100 then 5/100) afforded the desired addition product **4.48** (6 mg) and the deprotected tert-butyllithium addition product **4.50A** (13 mg).

2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-2-trimethylsilyloxyhexan-1-ol **4.48**



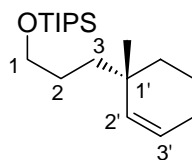
4.48

$C_{33}H_{66}O_3Si_2$
Mol. Wt.: 567,05

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 6.11 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.6$ Hz, H-11), 5.89 (t, 0.5H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.84 (t, 0.5H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 4.97 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-2'(*trans*)), 4.96 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-2'(*cis*)), 4.35 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-2), 3.92 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, OH), 3.77-3.62 (m, 2H, H-1'), 2.06-1.97 (m, 2H, H-5), 1.60-1.32 (m, 12H, CH_2), 1.28-1.12 (m, 2H, CH_2), 1.07 (m, 24H, Me(C-15) and TIPS), 1.03 (s, 6H, Me(C-15) and Me(C-8)), 0.87 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, Me(C-12)), 0.12 (s, 9H, TMS).

R_f 0.5 (E/PE 1/100).

(1'*S*)-Triisopropyl-[3-(1-methylcyclohex-2-enyl)propoxy]silane **4.49**



4.49

$C_{19}H_{38}OSi$
Mol. Wt.: 310.59

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 5.59 (dt, 1H, $J = 13.6, 10.4$ Hz, H-3'), 5.41 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-2'), 3.64 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, H-1), 1.95-1.90 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.45 (m, 4H,

CH₂), 1.40-1.33 (m, 2H, CH₂), 1.33-1.25 (m, 2H, CH₂), 1.15-0.95 (m, 21H, TIPS), 0.95 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 136.5 (C-2'), 124.8 (C-3'), 63.8 (C-1), 38.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 33.5 (C-1'), 27.3 (CH₂), 26.9 (CH(TIPS)), 24.8 (CH₂), 18.9 (CH₂), 17.6 (CH₃(TIPS)), 11.6 (Me).

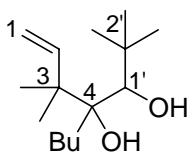
IR (film): ν (cm⁻¹) 3012, 2941, 2865, 2726, 1463, 1382, 1367, 1260, 1105.

MS (CI, NH₃): (m/z) 311 (M+H⁺), 284, 138.

$[\alpha]_D^{20}$: +31.6 (c 1.59, CH₂Cl₂).

R_f 0.8 (E/PE 1/100).

4-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-3,3-dimethyloct-1-en-4-ol 4.50A

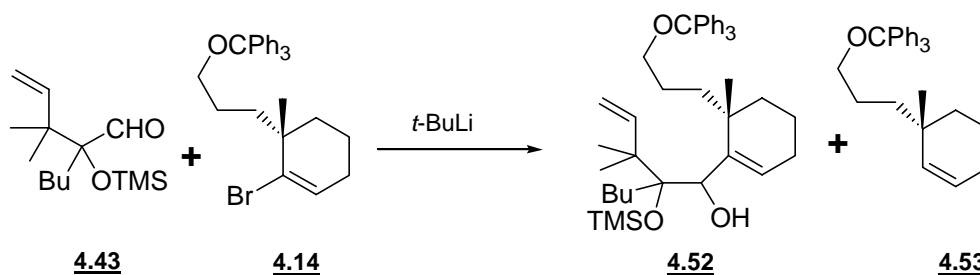


4.50A

C₁₅H₃₀O₂
Mol. Wt.: 242,40

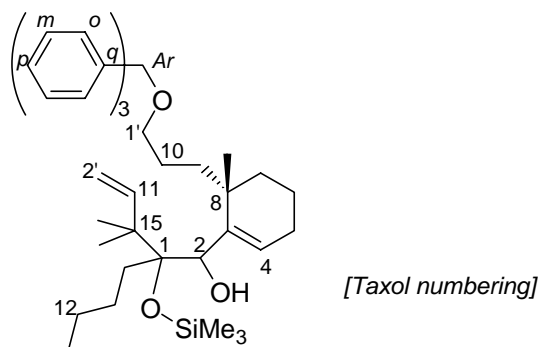
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.33 (dd, 1H, J = 17.8, 11.1 Hz, H-2), 5.06 (d, 1H, J = 17.9 Hz, H-1(*trans*)), 5.03 (d, 1H, J = 10.9 Hz, H-1(*cis*)), 3.45 (d, 1H, J = 5.6 Hz, H-1'), 2.67 (brs, 1H, OH), 2.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz, OH(1')), 1.84-1.64 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.21 (m, 4H, 2 CH₂), 1.15 (s, 3H, Me), 1.10 (s, 3H, Me), 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 0.92 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me(Bu)).

R_f 0.2 (E/PE 1/100).

Nucleophilic addition:

tert-Butyllithium (1.41 mL, 2.26 mmol, 2.15 equiv, titrated 1.6 M) was added dropwise at -78°C to a solution of vinyl bromide **4.43** (500 mg, 1.0 mmol) in THF (1.0 mL). The solution turned red and was stirred at -78°C for 30 min. When the halogen-metal exchange was completed (checked by TLC, diethyl ether/petroleum ether 1/100), a cooled solution of aldehyde (378 mg, 1.47 mmol, 1.40 equiv) in THF (2.0 mL) was added dropwise *via* cannula. The resulting mixture became slightly yellow and was allowed to stir at -78 °C for 30 min then allowed to warm to RT over 1 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 3 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (100% petroleum ether then diethyl ether/petroleum ether: 1/100) yielded two fractions: a mixture of alkene and excess of aldehyde, and 405 mg of the desired compound **4.52** (59% yield) as a pale yellow oil, 1/1 mixture of two diastereomers.

2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-2-trimethylsiloxyhexan-1-ol 4.52



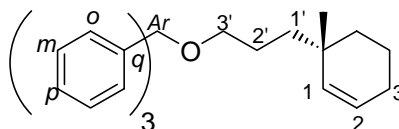
4.52

$C_{43}H_{60}O_3Si$
Mol. Wt.: 653,02

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.52-7.46 (m, 6H, H Ar(o)), 7.37-7.30 (m, 6H, H Ar(m)), 7.30-7.26 (m, 3H, H Ar(p)), 6.14 (dd, 0.5 H, $J = 17.2, 10.8$ Hz, H-11), 6.08 (dd, 0.5 H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-11), 5.93 (t, 0.5 H, $J = 4.0$ Hz, H-4), 5.87 (t, 0.5 H, $J = 4.0$ Hz, H-4), 5.04-4.86 (m, 2H, H-2'), 4.37 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, H-2), 3.95 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, OH), 3.17-3.05 (m, 2H, H-1'), 2.10-2.03 (m, 2H, H-5), 1.65-1.49 (m, 10H, CH_2), 1.49-1.36 (m, 4H, CH_2), 1.15-1.08 (m, 9H, Me(C-15) and Me(C-8)), 0.90 (t, 1.5H, $J = 7.2$ Hz, Me(C-12)), 0.84 (t, 1.5H, $J = 7.2$ Hz, Me(C-12)), 0.16 (s, 4.5 H, TMS), 0.08 (s, 4.5 H, TMS).

R_f 0.4 (E/PE 2/100).

(6S)-6-Methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-ene 4.53



4.53

$C_{29}H_{32}O$
Mol. Wt.: 396,56

This olefin was isolated as a by-product of the nucleophilic addition of the vinyl lithium compound on the aldehyde (white crystals).

M.p. 72-75 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.54-7.49 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.39-7.32 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.32-7.26 (m, 3H, H Ar(*p*)), 5.65 (dt, 1H, $J = 10.4, 3.8$ Hz, H-2), 5.46 (br d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-1), 3.04 (t, 2H, $J = 7.04$ Hz, H-3'), 1.98-1.92 (m, 2H, H-3), 1.68-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.56-1.46 (m, 1H, CH_2), 1.40-1.20 (m, 3H, CH_2), 0.96 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 144.5 (C-*q*), 136.7 (C-1), 128.7 (C-*o*), 127.7 (C-*m*), 126.8 (C-*p*), 125.3 (C-2), 86.3 (C-*Ar*), 64.5 (C-3'), 39.0 (CH_2), 34.7 (CH_2), 34.0 (C-6), 27.3 (Me), 25.2 (CH_2), 24.7 (CH_2), 19.3 (CH_2).

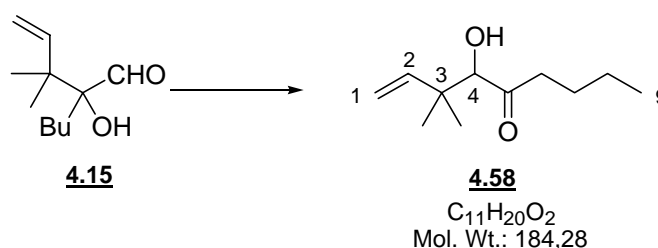
IR (CaF_2 , CCl_4 , 1 mg/mL): ν (cm^{-1}) 3087, 3081, 3022, 2932, 2868, 2290, 2003, 1859, 1549, 1448, 1252, 1217, 1070.

MS (CI , NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: + 13.7 (c 0.94, CH_2Cl_2).

R_f 0.7 (E/PE 2/100).

4-Hydroxy-3,3-dimethylnon-1-en-5-one **4.58**



tert-Butylmagnesium chloride (97 μL , 97 μmol , 1.1 equiv, 1 M in THF) was added dropwise at -78°C to a solution of deprotected aldehyde **4.15** (16 mg, 88 μmol) in THF (1.0 mL). The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h then it was allowed to warm to RT and stirred for 1 h. The reaction was then quenched by addition of aqueous ammonium chloride (sat., 3 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude

product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired 4-hydroxy-3,3-dimethylnon-1-en-5-one **4.58** (12.3 mg, 76 % yield) as a colourless oil.

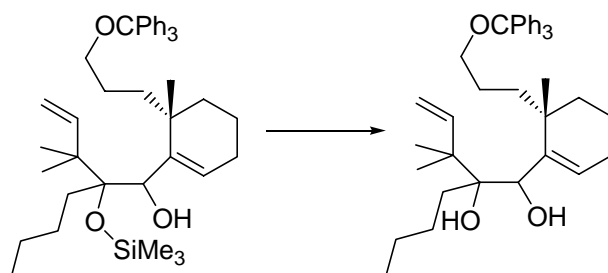
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.95 (dd, 1H, J = 17.6, 10.6 Hz, H-2), 5.12 (d, 1H, J = 10.6 Hz, H-1(*cis*)), 5.08 (d, 1H, J = 17.4 Hz, H-1(*trans*)), 3.95 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-4), 3.40 (d, 1H, J = 7.0 Hz, OH), 2.54 (dt, 1H, J = 7.6, 17.3 Hz, H-6), 2.39 (dt, 1H, J = 7.5, 17.2 Hz, H-6), 1.61-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.23 (m, 2H, CH₂), 1.15 (s, 3H, Me), 0.97 (s, 3H, Me), 0.90 (t, 3H, J = 7.1 Hz, Me(C-9)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 211.1 (C-5), 143.1 (C-2), 111.8 (C-1), 81.2 (C-4), 40.4 (C-3), 40.1 (C-6), 24.2 (C-7), 24.0 (Me), 20.8 (C-8), 19.0 (Me), 12.4 (Me(C-9)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3472, 2960, 2872, 1704, 1638, 1466, 1380, 1263, 1077.

MS (CI, NH₃): (m/z) 202 (M+NH₄⁺), 185 (M+H⁺).

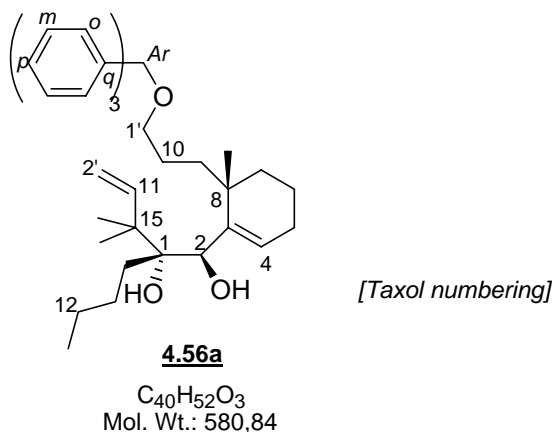
R_f 0.3 (E/PE 10/90).

Deprotection of the TMS group:²⁰

Aqueous HCl 1N (0.88 mL, 0.88 mmol, 1.50 equiv) was added at 0°C to a solution of addition product (385 mg, 0.59 mmol) in THF (5.0 mL). The resulting mixture was allowed to warm to RT over 1 hour and stirred overnight.

The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 3 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) allowed separation of the two diastereomers to afford the desired diols: diastereomer **4.56a** (181 mg, 53% yield) as a pale yellow oil, and diastereomer **4.56b** (159 mg, 46% yield) as a white solid (99% global yield).

(1*R*,2*R*)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl] hexane-1,2-diol **4.56a**



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.47-7.43 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.33-7.23 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.23-7.15 (m, 3H, H Ar(*p*)), 6.24-6.16 (m, 2H, H-4 and H-11), 5.06-5.00 (m, 2H, H-2'), 4.17 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-2), 3.18 (s, 1H, OH(C-1)), 3.11-3.00 (m, 2H, H-1'), 2.05-1.99 (m, 2H, H-5), 1.86 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, OH(C-2)), 1.69-1.47 (m, 6H, CH_2), 1.47-1.31 (m, 6H, CH_2), 1.31-1.11 (m, 2H, CH_2), 1.07, 1.06 (2s, 6H, Me(C-15)), 0.97 (s, 3H, Me(C-8)), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 147.1 (C-11), 146.9 (C-3), 144.4 (C-*q*), 128.7 (C-*o*), 128.2 (C-4), 127.7, 126.8 (C-*m*, C-*p*), 112.1 (C-2'), 86.4 (C-*Ar*), 78.1 (C-1), 69.5 (C-2), 64.4 (C-1'), 47.0 (C-15), 37.1 (C-8), 36.4 (C-5), 35.1, 33.3, 27.0 (CH_2), 25.9 (Me(C-8)), 25.7, 24.6, 23.7 (CH_2), 22.9, 22.8 (Me(C-15)), 18.8 (CH_2), 14.2 (Me(C-12)).

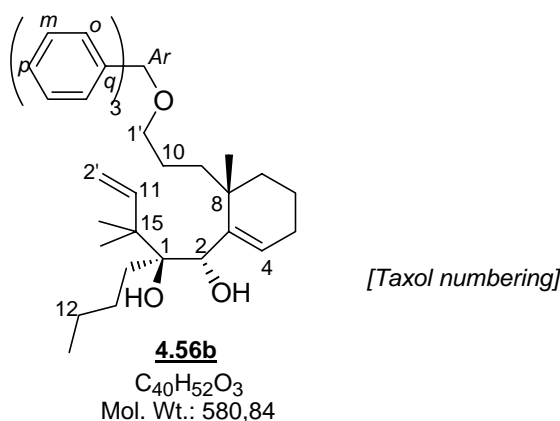
IR (CaF_2 , CCl_4 , 1mg/mL): ν (cm^{-1}) 3610, 3534, 2959, 2931, 2871, 2289, 2002, 1854, 1549, 1449, 1380, 1252, 1217, 1067.

MS (CI , NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: +9.48 (c 1.12, CH_2Cl_2).

R_f 0.5 (E/PE 20/80).

(1*S*,2*S*)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]hexane-1,2-diol 4.56b



M.p. 102-105°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.53-7.48 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.38-7.32 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.32-7.26 (m, 3H, H Ar(*p*)), 6.31 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-5), 6.25 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-11), 5.08 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-2'(*trans*)), 5.03 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-2'(*cis*)), 4.28 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H-2), 3.19 (s, 1H, OH(C-1)), 3.14-3.09 (m, 2H, H-1'), 2.12-2.05 (m, 2H, H-5), 1.89 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, OH(C-2)), 1.70-1.52 (m, 8H, CH_2), 1.52-1.40 (m, 3H, CH_2), 1.35-1.14 (m, 3H, CH_2), 1.15-1.10 (m, 9H, Me(C-15) and Me(C-8)), 0.89 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 147.9 (C-3), 147.1 (C-11), 144.4 (C-*q*), 128.6 (C-*o*), 127.7 (C-4), 127.0, 126.8 (C-*m*, C-*p*), 112.1 (C-2'), 86.2 (C-*Ar*), 78.1 (C-1), 70.0 (C-2), 64.0 (C-1'), 46.9 (C-15), 36.7 (C-8), 36.2 (C-5), 35.0, 33.4, 27.0 (CH_2), 25.7 (Me(C-8)), 25.1, 24.4, 23.7 (CH_2), 22.9, 22.8 (Me(C-15)), 18.7 (CH_2), 14.2 (Me(C-12)).

IR (CaF_2 , CCl_4 , 1mg/mL): ν (cm^{-1}) 3610, 3537, 3061, 2959, 2930, 2871, 2291, 2004, 1856, 1550, 1449, 1379, 1252, 1217, 1067.

MS (Cl , NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

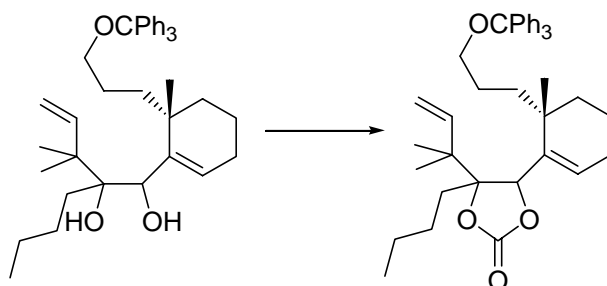
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +9.42 (c 1.00, CH_2Cl_2).

R_f 0.3 (E/PE 20/80).

Crystal data for **4.56b**

Compound	4.56b
Molecular formula	$\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_3$
Molecular weight	580.82
Crystal habit	colourless block
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.22x0.16
Crystal system	orthorhombic
Space group	P212121
$a(\text{\AA})$	9.6350(10)
$b(\text{\AA})$	14.0270(10)

$c(\text{\AA})$	25.0800(10)
$\alpha(^{\circ})$	90.00
$\beta(^{\circ})$	90.00
$\gamma(^{\circ})$	90.00
$V(\text{\AA}^3)$	3389.6(4)
Z	4
$d(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	1.138
$F(000)$	1264
$\mu(\text{cm}^{-1})$	0.070
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9848 min, 0.9889 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoK α
$\lambda(\text{\AA})$	0.71069
Monochromator	graphite
$T(\text{K})$	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	27.48
HKL ranges	-12 12 ; -18 18 ; -32 32
Reflections measured	7756
Unique data	7756
R_{int}	0.0000
Reflections used	6339
Criterion	$I > 2\sigma(I)$
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	392
Reflections / parameter	16
wR_2	0.1877
R_1	0.0608
Flack's parameter	-0.1(13)
Weights a, b	0.1193 ; 0.3509
GoF	1.053
difference peak / hole ($\text{e}\cdot\text{\AA}^{-3}$)	0.810(0.050) / -0.319(0.050)

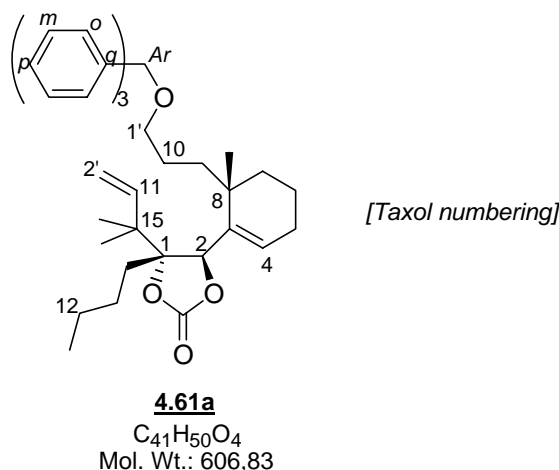
Protection of the 1,2-diol functionality:²¹

Carbonyldiimidazole (350 mg, 2.16 mmol, 5.0 equiv) was added at RT to a solution of the diol **4.56a** (251 mg, 0.43 mmol) in toluene (10 mL). The resulting mixture was refluxed for three days.

After cooling, the reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 10 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*15 mL). The combined organic fractions were washed with brine (15 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95 then 10/90) afforded the desired carbonate **4.61a** (207 mg, 79% yield) as a pale yellow oil.

The same procedure was repeated with 336 mg of diol **4.56b**, to afford the desired carbonate **4.61b** (233 mg, 66% yield, 70% corrected yield) as a pale yellow oil.

(4*R*,5*R*)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.61a



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.47-7.43 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.34-7.28 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.28-7.22 (m, 3H, H Ar(*p*)), 5.93 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-11), 5.87 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-4), 5.15 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-2'(*trans*)), 5.14 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz, H-2'(*cis*)), 4.91 (s, 1H, H-2), 3.05 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz, H-1'), 2.13-2.07 (m, 2H, H-5), 1.85-1.50 (m, 6H, CH_2), 1.41-1.16 (m, 8H, CH_2), 1.12 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, Me(C-15)), 0.97 (s, 3H, Me(C-8)), 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 155.7 (C=O), 144.3 (C-*q*), 141.7 (C-11), 139.2 (C-3), 131.4 (C-4), 128.6 (C-*o*), 127.7 (C-*m*), 126.8 (C-*p*), 115.7 (C-2'), 90.6 (C-1), 86.4 (C-*Ar*), 78.8 (C-2), 64.0 (C-1'), 46.6 (C-15), 36.9 (CH_2), 36.7 (C-8), 35.2, 30.9 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.8 (Me(C-8)), 25.8 (C-5), 24.2, 23.2 (CH_2), 22.2, 20.8 (Me(C-15)), 18.5 (CH_2), 13.8 (Me(C-12)).

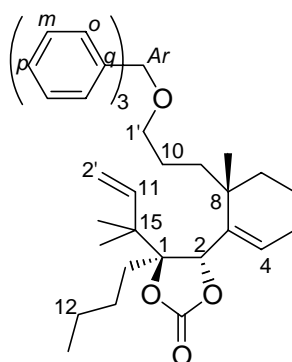
IR (film): ν (cm^{-1}) 3150, 2872, 2360, 2342, 2253, 1925, 1772, 1652, 1456.

MS (CI, NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

$[\alpha]^{20}_D$: + 25.1 (c 1.10, CH_2Cl_2).

R_f 0.6 (E/PE 10/90).

(4*S*,5*S*)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypyl)cyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.61b



[Taxol numbering]

4.61b

$C_{41}H_{50}O_4$
Mol. Wt.: 606.83

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.45-7.41 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.33-7.27 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.27-7.22 (m, 3H, H Ar(*p*)), 5.83 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.8$ Hz, H-11), 5.77 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz, H-4), 5.09 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-2'(*trans*)), 4.99 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz, H-2'(*cis*)), 4.94 (s, 1H, H-2), 3.10-2.96 (m, 2H, H-1'), 2.19-2.03 (m, 2H, H-5), 1.91-1.81 (m, 1H, CH_2), 1.68-1.49 (m, 6H, CH_2), 1.49-1.34 (m, 4H, CH_2), 1.34-1.25 (m, 3H, CH_2), 1.08 (s, 3H, Me(C-15)), 1.06 (s, 6H, Me(C-15) and Me(C-8)), 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 155.5 (C=O), 144.2 (C-*q*), 141.8 (C-11), 141.3 (C-3), 130.0 (C-4), 128.6 (C-*o*), 127.7 (C-*m*), 126.9 (C-*p*), 115.7 (C-2'), 90.6 (C-1), 86.3 (C-*Ar*), 79.5 (C-2), 63.9 (C-1'), 46.4 (C-15), 36.5 (C-8), 36.0, 34.7, 31.0, 27.0 (CH_2), 25.7 (C-5), 24.8 (Me(C-8)), 24.2, 23.2 (CH_2), 22.3, 20.8 (Me(C-15)), 18.2 (CH_2), 13.8 (Me(C-12)).

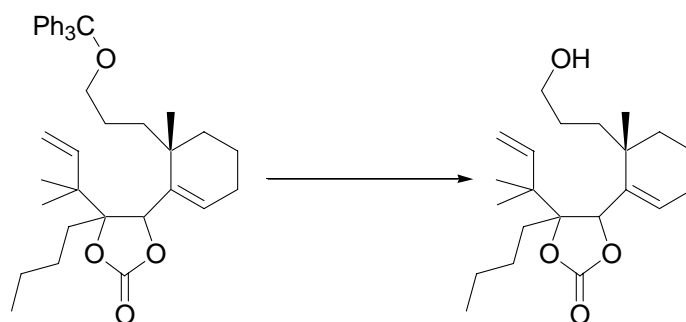
IR (film): ν (cm^{-1}) 3071, 2932, 2361, 2344, 2254, 1793, 1637, 1597, 1458, 1380, 1327, 1203.

MS (CI, NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

$[\alpha]_D^{20}$: - 0.96 (c 1.15, CH_2Cl_2).

R_f 0.4 (E/PE 20/80).

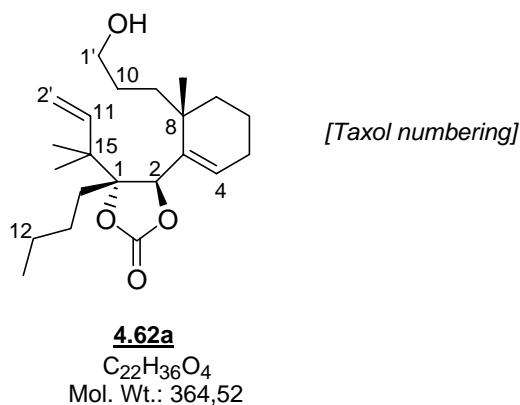
Deprotection of the primary alcohol:²²



Protected alcohol **4.61a** (190 mg, 0.31 mmol) was dissolved in MeOH (5 mL) at RT. Amberlyst H-15 (30 mg) was then added, and the mixture was stirred overnight. The resin was then filtered off and the solvents were removed *in vacuo*. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 20/80 then 50/50 then 80/20) afforded the desired alcohol **4.62a** (102 mg, 89% yield) as a yellow oil.

The same procedure was repeated with protected alcohol **4.61b** (233 mg, 0.38 mmol) to afford the desired alcohol **4.62b** (130 mg, 94% yield) as a yellow oil.

(4*R*,5*R*)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6*S*)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one **4.62a**



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.96 (dd, 1H, J = 17.4, 10.6 Hz, H-11), 5.88 (t, 1H, J = 4.0 Hz, H-4), 5.24 (d, 1H, J = 17.2 Hz, H-2'(*trans*)), 5.23 (d, 1H, J = 10.8 Hz, H-2'(*cis*)), 4.98 (s, 1H, H-2), 3.71-3.56 (m, 2H, H-1'), 2.15-2.09 (m, 2H, H-5), 1.89-1.51 (m, 8H, CH₂ and OH), 1.51-1.28 (m, 7H, CH₂), 1.17 (s, 3H, Me(C-15)), 1.15 (s, 3H, Me(C-15)), 1.00 (s, 3H, Me(C-8)), 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 155.8 (C=O), 141.8 (C-11), 139.3 (C-3), 131.6 (C-4), 115.9 (C-2'), 90.8 (C-1), 78.9 (C-2), 63.1 (C-1'), 46.6 (C-15), 36.9 (C-8), 36.4 (CH_2), 35.3 (CH_2), 30.9 (CH_2), 27.0 (Me(C-8)), 27.0 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.2 (CH_2), 22.3 (Me(C-15)), 20.8 (Me(C-15)), 18.5 (CH_2), 13.9 (Me(C-12)).

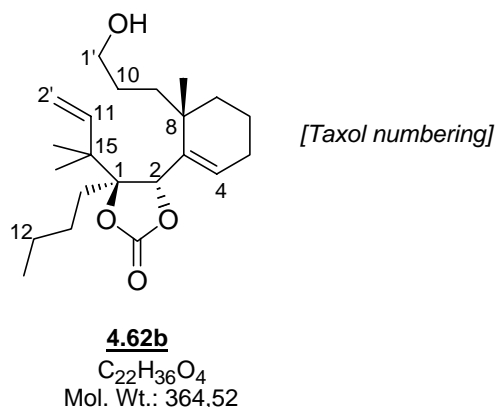
IR (film): ν (cm^{-1}) 3416, 2957, 2253, 1790, 1652, 1539, 1455, 1379, 1336, 1201, 1117, 1046.

MS (CI, NH_3): (m/z) 382 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 365 ($\text{M}+\text{H}^+$), 303.

$[\alpha]_D^{20}$: + 15.7 (c 1.40, CH_2Cl_2).

R_f 0.3 (E/PE 50/50).

(4*S*,5*S*)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6*S*)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.62b



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 5.95 (dd, 1H, J = 17.6, 10.6 Hz, H-11), 5.76 (t, 1H, J = 4.1 Hz, H-4), 5.21 (d, 1H, J = 10.6 Hz, H-2'(*cis*)), 5.19 (d, 1H, J = 17.4 Hz, H-2'(*trans*)), 5.00 (s, 1H, H-2), 3.67-3.56 (m, 2H, H-1'), 2.14-2.04 (m, 2H, H-5), 1.90-1.82 (m, 1H, CH_2), 1.72-1.46 (m, 5H, 2 CH_2 and OH), 1.46-1.18 (m, 9H, CH_2), 1.15 (s, 3H, Me(C-15)), 1.14 (s, 3H, Me(C-15)), 1.09 (s, 3H, Me(C-8)), 0.88 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 155.5 (C=O), 141.9 (C-11), 141.1 (C-3), 130.1 (C-4), 115.8 (C-2'), 90.7 (C-1), 79.9 (C-2), 63.4 (C-1'), 46.5 (C-15), 36.5 (C-8), 35.4 (CH_2), 34.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.0 (Me(C-8)), 23.2 (CH_2), 22.3 (Me(C-15)), 20.9 (Me(C-15)), 18.2 (CH_2), 13.9 (Me(C-12)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3439, 3088, 2864, 1792, 1637, 1541, 1458, 1412, 1376, 1340, 1206, 1041.

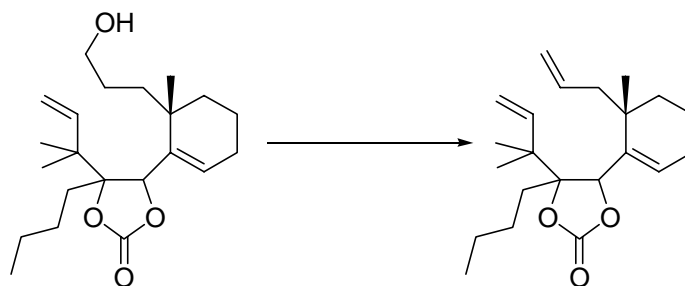
MS (CI, NH₃): (m/z) 382 (M+NH₄⁺), 365 (M+H⁺), 303.

$[\alpha]_D^{20}$: - 19.0 (c 0.81, CH₂Cl₂).

R_f 0.2 (E/PE 5/95).

Anal. Calcd for C₂₂H₃₆O₄: C, 72.49; H, 9.95.

Found: C, 72.09; H, 9.84.

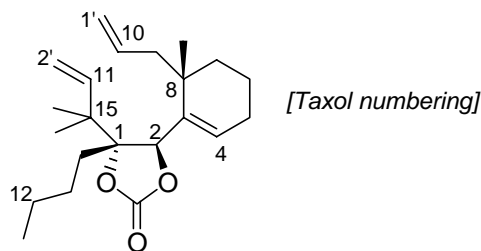
Elimination of the hydroxyl functionality²³

o-Nitrophenylselenocyanate (45 mg, 0.2 mmol, 2.4 equiv) was added in one portion at RT to a solution of alcohol **4.62a** (30 mg, 82 μ mol) in THF (1.0 mL). Tributylphosphine (49 μ L, 0.2 mmol, 2.4 equiv) was then added dropwise. The resulting mixture was stirred at RT for 20 min. The completion of the reaction was checked by TLC. Water (2 mL) was then added, and the solution was diluted with diethyl ether (5 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure.

The crude product was dissolved in THF (1.0 mL). Aqueous hydrogen peroxide (0.5 mL, 35% wt solution in water) was added dropwise. The mixture was then stirred overnight at RT. Water (3 mL) was then added, and the solution was diluted with diethyl ether (5 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL) and dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired diene **4.63a** (20 mg, 71% yield) as a pale yellow oil.

The same procedure was repeated with 30 mg of alcohol **4.62b**, to afford the desired diene **4.63b** (21 mg, 75% yield) as a pale yellow oil.

(4*R*,5*R*)-5-((6*S*)-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-[1,3]dioxolan-2-one 4.63a



4.63a

C₂₂H₃₄O₃
Mol. Wt.: 346,50

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.95 (dd, 1H, J = 17.6, 10.6 Hz, H-11), 5.85 (t, 1H, J = 4.1 Hz, H-4), 5.75 (ddt, 1H, J = 17.6, 10.6, 7.6 Hz, H-10), 5.22 (d, 1H, J = 10.5 Hz, H-2' (*cis*)), 5.21 (d, 1H, J = 17.4 Hz, H-2' (*trans*)), 5.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-1' (*cis*)), 5.06 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H-1' (*trans*)), 4.98 (s, 1H, H-2), 2.32-2.26 (m, 1H, CH₂), 2.19-2.02 (m, 3H, CH₂), 1.85-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.50-1.19 (m, 6H, CH₂), 1.15 (s, 3H, Me(C-15)), 1.14 (s, 3H, Me(C-15)), 0.98 (s, 3H, Me(C-8)), 0.87 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me(C-12)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 155.7 (C=O), 141.9 (C-11), 139.3 (C-3), 133.9 (C-10), 131.2 (C-4), 118.1 (C-1'), 115.7 (C-2'), 90.7 (C-1), 79.0 (C-2), 46.6 (C-15), 44.7 (C-9), 36.9 (C-8), 35.7 (CH₂), 31.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.2 (Me(C-8)), 25.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.3 (Me(C-15)), 20.8 (Me(C-15)), 18.2 (CH₂), 13.8 (Me(C-12)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3575, 3076, 2960, 2368, 1984, 1790, 1638, 1538, 1456, 1417, 1380, 1326, 1198, 1042.

MS (CI, NH₃): (m/z) 364 (M+NH₄⁺), 347 (M+H⁺), 303, 285.

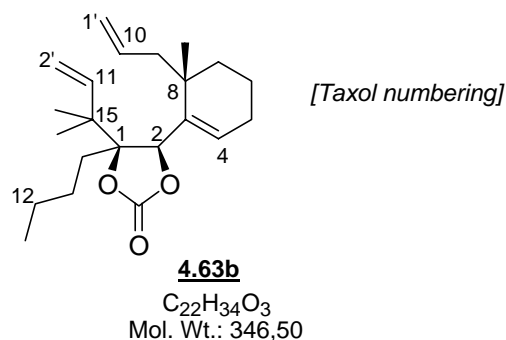
[α]_D²⁰: + 23.5 (c 0.92, CH₂Cl₂).

R_f 0.9 (E/PE 50/50).

HRMS Calcd for C₂₂H₃₄O₃⁺: 346.2508.

Found: 346.2524.

(4*S*,5*S*)-5-((6*S*)-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-[1,3]dioxolan-2-one 4.63b



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.95 (dd, 1H, $J = 17.6, 11.2$ Hz, H-11), 5.79 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.73 (ddt, 1H, $J = 17.2, 10.4, 7.1$ Hz, H-10), 5.23 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, H-2'(*cis*)), 5.21 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-2'(*trans*)), 5.06 (dd, 2H, $J = 17.0, 10.6$ Hz, H-1'), 5.02 (s, 1H, H-2), 2.14-2.00 (m, 4H, CH₂), 1.89-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.74-1.55 (m, 4H, CH₂), 1.50-1.18 (m, 5H, CH₂), 1.16 (s, 3H, Me(C-15)), 1.14 (s, 3H, Me(C-15)), 1.07 (s, 3H, Me(C-8)), 0.88 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, Me(C-12)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 155.5 (C=O), 14.9 (C-11), 140.6 (C-3), 133.8 (C-10), 130.5 (C-4), 118.1 (C-1'), 115.8 (C-2'), 90.6 (C-1), 79.7 (C-2), 46.5 (C-15), 43.6 (C-9), 36.9 (C-8), 35.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.0 (Me(C-8)), 23.2 (CH₂), 22.4 (Me(C-15)), 20.8 (Me(C-15)), 18.0 (CH₂), 13.8 (Me(C-12)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3568, 3077, 2956, 2254, 1790, 1638, 1539, 1456, 1417, 1379, 1326, 1200, 1117, 1044.

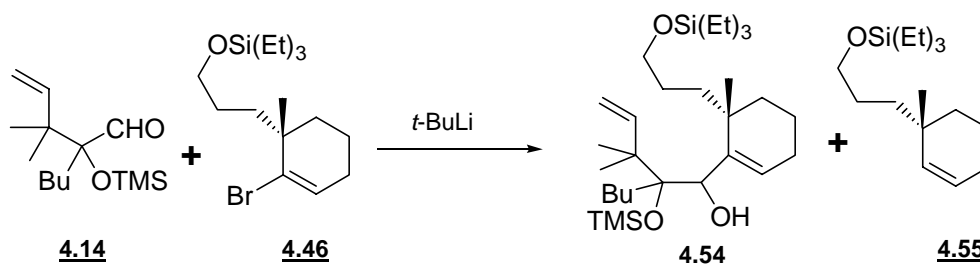
MS (CI, NH₃): (m/z) 364 (M+NH₄⁺), 347 (M+H⁺), 285.

$[\alpha]_D^{20}$: - 19.3 (c 1.01, CH₂Cl₂).

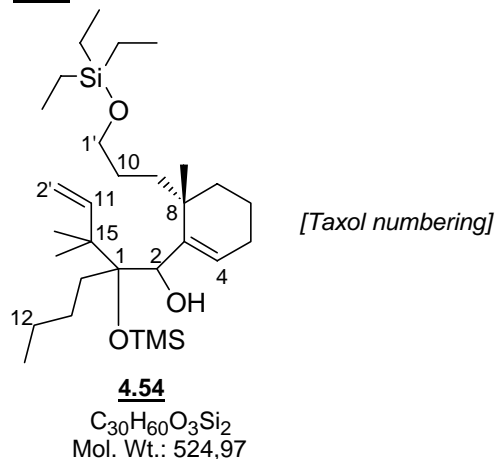
R_f 0.66 (E/EP 20/80).

Anal. Calcd for C₂₂H₃₄O₃: C, 76.26; H, 9.89.

Found: C, 76.01; H, 9.98.

Nucleophilic addition:

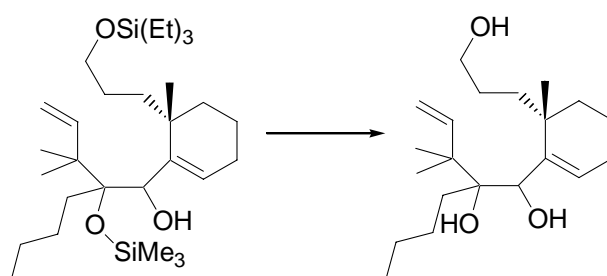
tert-Butyllithium (594 μ L, 0.90 mmol, 2.15 equiv, titrated 1.52 M) was added quickly at -78°C on the walls of the flask to a solution of vinyl bromide **4.46** (146 mg, 0.42 mmol) in THF (1.0 mL). The solution turned red, and was stirred at -78°C for 15 min. When the halogen-metal exchange was completed (checked by TLC, eluant diethyl ether/petroleum ether 1/100), a cooled solution of aldehyde (119 mg, 0.46 mmol, 1.10 equiv) in THF (1.0 mL) was added dropwise *via* cannula. The resulting mixture became slightly yellow, and was allowed to stir at -78°C for 30 min, then allowed to warm to RT over 1 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 5 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*10 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 0.75/100) afforded two fractions: a mixture of alkene and excess of aldehyde, and the desired compound **4.54** (109 mg, 49% yield) as pale yellow oil, as a 1/1 mixture of two diastereomers.

3,3-Dimethyl-4-{[(6*S*)-6-methyl-6-(3-triethylsilyloxypropyl)cyclohex-1-enyl]trimethylsiloxy}oct-1-en-4-ol **4.54**


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 6.11 (dd, 1H, $J = 17.6, 10.6$ Hz, H-11), 5.89 (t, 0.5H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.84 (t, 0.5H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 4.98 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz, H-2'(*trans*)), 4.97 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-2'(*cis*)), 4.35 (s, 0.5 H, H-2), 4.34 (s, 0.5 H, H-2), 3.62-3.54 (m, 2H, H-1'), 2.06-1.98 (m, 2H, H-5), 1.60-1.46 (m, 6H, CH_2), 1.42-1.32 (m, 6H, CH_2), 1.28-1.12 (m, 2H, CH_2), 1.09 (s, 3H, Me(C-15)), 1.03 (s, 6H, Me(C-15) and Me(C-8)), 1.05-0.94 (m, 9H, Me(C-12) and $(\text{CH}_2)\text{TES}$), 0.88-0.82 (m, 3H, $\text{CH}_3(\text{TES})$), 0.64-0.56 (m, 6H, $\text{CH}_3(\text{TES})$), 0.12 (s, 9H, TMS).

R_f 0.6 (E/PE 7/93).

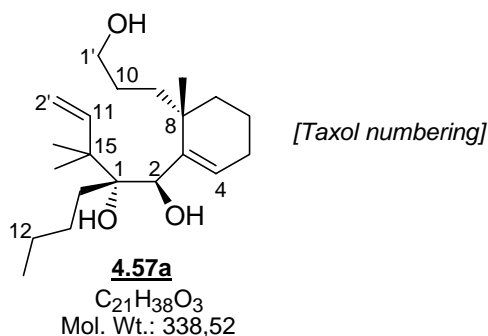
Deprotection of the TMS and TES groups:²⁴



Aqueous 1N HCl (460 μL , 0.46 mmol, 2.2 equiv) was added at 0°C to a solution of addition product (109 mg, 0.20 mmol) in THF (2.0 mL). The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C then it was allowed to warm to RT for 30 min.

The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 5 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 40/60 then 50/50) allowed separation of the two diastereomers to afford the desired diols: diastereomer **4.57a** (33 mg, 49% yield) as a pale yellow oil, and diastereomer **4.57b** (32 mg, 47% yield) as a white solid (96% global yield).

(1*R*,2*R*)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(*S*)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl]hexane-1,2-diol 4.57a



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.29 (t, 1H, J = 4.1 Hz, H-4), 6.20 (dd, 1H, J = 17.6, 10.6 Hz, H-11), 5.06 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H-2'(*trans*)), 5.05 (d, 1H, J = 10.6 Hz, H-2'(*cis*)), 4.20 (s, 1H, H-2), 3.73-3.67 (m, 1H, H-1'), 3.61-3.49 (m, 1H, H-1'), 3.01 (s, 1H, OH), 2.44 (brs, 1H, OH), 2.05-1.97 (m, 2H, H-5), 1.67-1.48 (m, 4H, CH₂), 1.47-1.33 (m, 8H, CH₂ and OH), 1.32-1.12 (m, 3H, CH₂), 1.09 (s, 3H, Me(C-15)), 1.08 (s, 3H, Me(C-15)), 0.99 (s, 3H, Me(C-8)), 0.87 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me(C-12)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 146.9 (C-11), 146.0 (C-3), 128.3 (C-4), 112.4 (C-2'), 78.3 (C-1), 69.4 (C-2), 63.2 (C-1'), 47.0 (C-15), 37.5 (C-8), 36.0 (C-5), 35.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.0 (CH₂), 27.0 (Me(C-8)), 25.9 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.2 (Me(C-15)), 22.9 (Me(C-15)), 19.0 (CH₂), 14.2 (Me(C-12)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3635, 3477, 2958, 2931, 2869, 2333, 2004, 1853, 1549, 1464, 1379, 1251, 1218, 986.

MS (CI, NH₃): (m/z) 339 (M+H⁺), 321, 303, 285, 263, 251.

R_f 0.3 (E/PE 50/50).

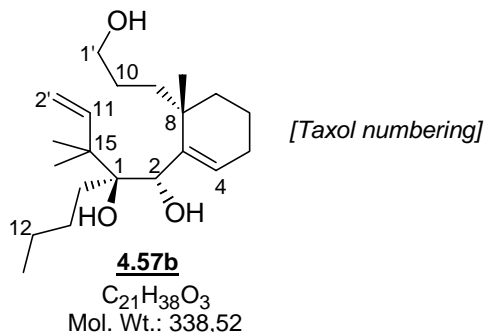
Crystal data for **4.57a**

Compound	<u>4.57a</u>
Molecular formula	$C_{21}H_{38}O_3, 1/3C_7H_8$
Molecular weight	369.23
Crystal habit	colorless needle
Crystal dimensions(mm)	0.23x0.05x0.05
Crystal system	trigonal
Space group	R3
a(Å)	23.7040(10)
b(Å)	23.6940(10)
c(Å)	10.0390(10)
$\alpha(^{\circ})$	90.00
$\beta(^{\circ})$	90.00
$\gamma(^{\circ})$	120.00
V(Å ³)	4882.9(6)
Z	9
d(g·cm ⁻³)	1.130
F(000)	1842
μ (cm ⁻¹)	0.072
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9836 min, 0.9964 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoK α
λ (Å)	0.71073
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	23.77
HKL ranges	-26 23 ; -26 26 ; -11 10
Reflections measured	7359
Unique data	3110
Rint	0.0318
Reflections used	2722
Criterion	I > 2 σ (I)

Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	222
Reflections / parameter	12
wR2	0.1597
R1	0.0577
Flack's parameter	-0.9(18)
Weights a, b	0.1091 ; 2.3230
GoF	1.059
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.814(0.052) / -0.211(0.052)

Note: An highly disordered toluene molecule located on a threefold axis was accounted for using the Platon SQUEEZE function.

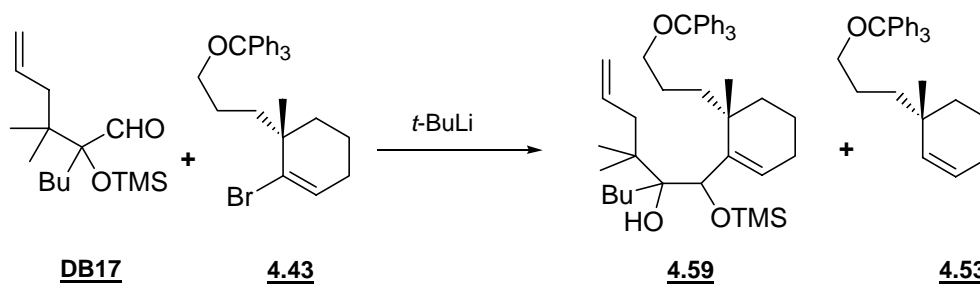
(1*S*,2*S*)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(*S*)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl]hexane-1,2-diol 4.57b



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.27-6.18 (m, 2H, H-4 and H-11), 5.07 (d, 1H, J = 17.6 Hz, H-2'(*trans*)), 5.06 (d, 1H, J = 10.6 Hz, H-2'(*cis*)), 4.22 (d, 1H, J = 4.1 Hz, H-2), 3.62 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-1'), 3.13 (s, 1H, OH), 2.06-2.00 (m, 2H, H-5), 1.84 (d, 1H, J = 4.1 Hz, OH), 1.64-1.50 (m, 5H, CH₂), 1.50-1.31 (m, 7H, CH₂), 1.30-1.14 (m, 2H, CH₂), 1.10 (s, 3H, Me(C-15)), 1.09 (s, 6H, Me(C-15) and Me(C-8)), 0.86 (t, 3H, J = 7.6 Hz, Me(C-12)).

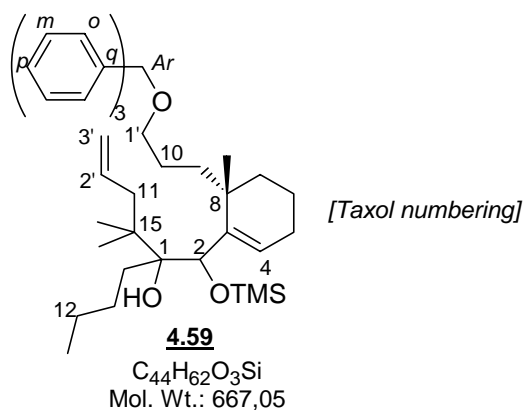
R_f 0.4 (E/PE 50/50).

Nucleophilic addition:



tert-Butyllithium (800 μL , 1.20 mmol, 2.15 equiv, titrated 1.5 M) was added dropwise at -78°C to a solution of the vinyl bromide **4.43** (265 mg, 0.56 mmol) in THF (2.0 mL). The solution turned red, and was stirred at -78°C for 30 min. When the halogen-metal exchange was completed (checked by TLC, eluant diethyl ether/petroleum ether 1/100), a cooled solution of aldehyde (166 mg, 0.61 mmol, 1.10 equiv) in THF (1.0 mL) was added dropwise by cannula. The resulting mixture became slightly yellow, and was allowed to stir at -78°C for 30 min, then allowed to warm to RT over 1 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 2 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*5 mL). The combined organic fractions were washed with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (1% diethyl ether/petroleum ether: 1/100 then 2/100) yielded two fractions: a mixture of alkene **4.53** and excess of aldehyde **DB17**, and the desired compound **4.59** (241 mg, 64% yield) as pale yellow oil, as a 1/1 mixture of two diastereomers.

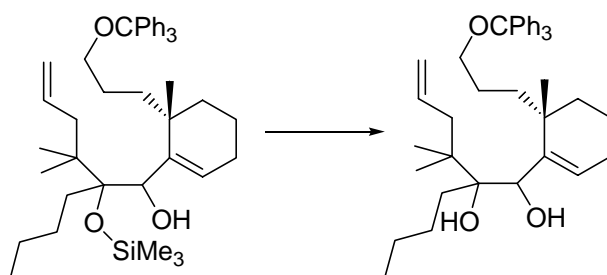
2-Butyl-3,3-dimethyl-1-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-2-trimethylsilyloxyhex-5-en-1-ol 4.59



1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.52 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.36-7.25 (m, 9H, H Ar(*m*) and H Ar(*p*)), 5.97 (t, 0.5H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.94-5.79 (m, 1.5H, H-4 and H-2'), 5.10-4.95 (m, 2H, H-3'), 4.64 (s, 0.5 H, H-2), 4.43 (s, 0.5 H, H-2), 3.90 (s, 1H, OH), 3.18-3.05 (m, 2H, H-1'), 2.24-2.05 (m, 4H, H-11 and H-5), 1.68-1.50 (m, 10H, CH₂), 1.48-1.36 (m, 4H, CH₂), 1.03 (s, 1.5H, Me(C-8)), 0.94 (s, 1.5H, Me(C-8)), 0.92-0.84 (m, 9H, Me(C-15) and Me(C-12)), 0.13 (s, 9H, TMS).

R_f 0.5 (E/PE 2/98).

Deprotection of the TMS group:²⁵

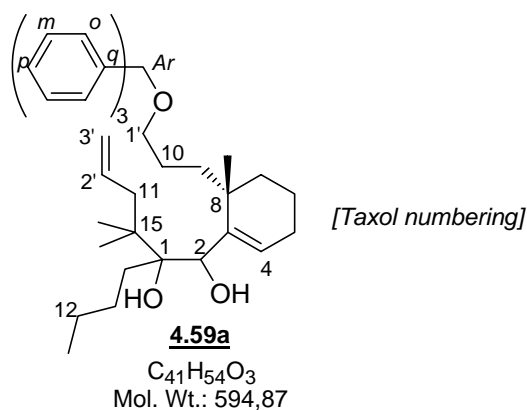


Aqueous 1N HCl (720 μ L, 0.7 mmol, 2.0 equiv) was added at RT to a solution of addition product (241 mg, 0.36 mmol) in THF (5.0 mL). The resulting mixture was stirred for 2 h.

The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 5 mL). The phases were separated then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3*10 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) allowed separation of

the two diastereomers to afford the desired diols: diol **4.59a** (103 mg, 48% yield) as a pale yellow oil, and diol **4.59b** (72 mg, 34% yield) as a pale yellow oil (82% global yield).

2-Butyl-3,3-dimethyl-1-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]hex-5-ene-1,2-diol **4.59a**



1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.49-7.45 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.34-7.31 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.28-7.22 (m, 3H, H Ar(*p*)), 6.29 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.92 (ddt, 1H, $J = 17.2$, 10.6, 7.6 Hz, H-2'), 5.05 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz, H-3'(*trans*)), 5.04 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H-3'(*cis*)), 4.21 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-2), 3.16-3.05 (m, 3H, H-1' and OH), 2.20 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 2.06-2.01 (m, 2H, H-5), 1.69-1.34 (m, 10H, CH₂), 1.34-1.14 (m, 4H, CH₂), 1.00 (s, 3H, Me(C-8)), 0.96 (s, 3H, Me(C-15)), 0.94 (s, 3H, Me(C-15)), 0.89 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 149.0 (C-3), 144.4 (C-*q*), 136.8 (C-2'), 128.7 (C-*o*), 127.8 (C-*m*), 127.3 (C-4), 126.8 (C-*p*), 116.7 (C-3'), 86.4 (C-*Ar*), 78.5 (C-1), 69.3 (C-2), 64.3 (C-1'), 43.9 (C-15), 42.0 (C-11), 37.1 (C-8), 36.4 (C-5), 35.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.8 (Me(C-8)), 25.6 (CH₂), 24.6 (CH₂), 23.7 (CH₂), 22.8 (Me(C-15)), 22.5 (Me(C-15)), 18.7 (CH₂), 14.2 (Me(C-12)).

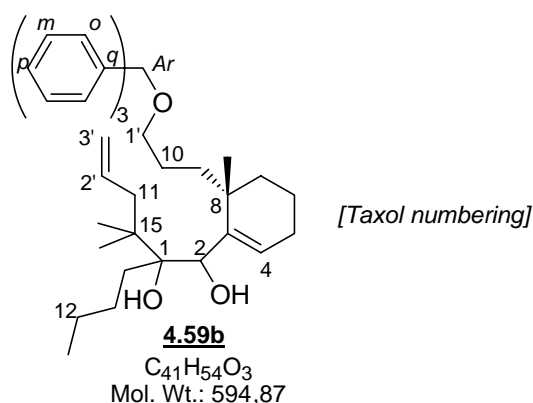
IR (film): ν (cm⁻¹) 3524, 3060, 2951, 2245, 1958, 1818, 1637, 1597, 1456, 1386, 1222, 1071.

MS (CI, NH₃): (m/z) 243 (Ph₃C⁺).

$[\alpha]_D^{20}$: + 12.1 (c 0.66, CH₂Cl₂).

R_f 0.9 (E/PE 50/50).

2-Butyl-3,3-dimethyl-1-[(6*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]hex-5-ene-1,2-diol 4.59b



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.48-7.44 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.34-7.28 (m, 6H, H Ar(*m*)), 7.28-7.22 (m, 3H, H Ar(*p*)), 6.34 (t, 1H, $J = 4.1$ Hz, H-4), 5.92 (ddt, 1H, $J = 17.2$, 14.0, 7.6 Hz, H-2'), 5.04 (d, 1H, $J = 16.8$ Hz, H-3'(*trans*)), 5.04 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz, H-3'(*cis*)), 4.27 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H-2), 3.11-3.05 (m, 3H, H-1' and OH), 2.22 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 2.08-2.03 (m, 2H, H-5), 1.68-1.36 (m, 10H, CH_2), 1.32-1.26 (m, 4H, CH_2), 1.13 (s, 3H, Me(C-8)), 0.96 (s, 3H, Me(C-15)), 0.95 (s, 3H, Me(C-15)), 0.86 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 150.0 (C-3), 144.4 (C-*q*), 136.8 (C-2'), 128.6 (C-*o* and C-4), 127.6 (C-*m*), 126.8 (C-*p*), 116.7 (C-3'), 86.2 (C-Ar), 78.5 (C-1), 69.8 (C-2), 63.9 (C-1'), 43.9 (C-15), 42.2 (C-11), 36.8 (C-8), 36.2 (C-5), 35.0 (CH_2), 33.2 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.1 (Me(C-8)), 24.4 (CH_2), 23.6 (CH_2), 23.1 (Me(C-15)), 22.5 (Me(C-15)), 18.7 (CH_2), 14.3 (Me(C-12)).

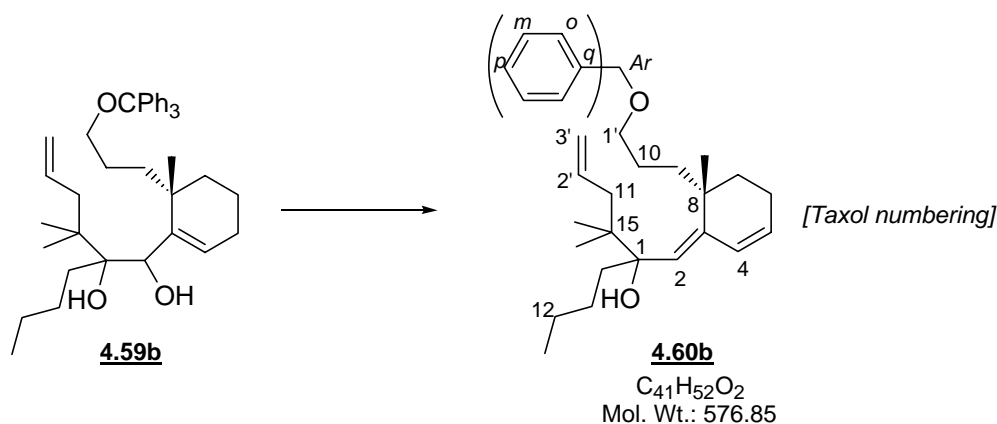
IR (film): ν (cm^{-1}) 3520, 3060, 2959, 2245, 1958, 1818, 1637, 1597, 1449, 1386, 1222, 1078.

MS (CI, NH_3): (m/z) 243 (Ph_3C^+).

$[\alpha]_D^{20}$: + 18.6 (c 0.50, CH_2Cl_2).

R_f 0.8 (E/PE 2/98).

4,4-Dimethyl-5-[(*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-2-en-(*Z*)-ylidenemethyl]-non-1-en-5-ol 4.60b



Carbonyldiimidazole (518 mg, 3.19 mmol, 10.0 equiv) was added to a solution of diol 4.59b (190 mg, 0.32 mmol) in toluene (8.0 mL). The resulting mixture was refluxed for 36 h. The reaction was quenched by addition of aqueous sodium hydrogencarbonate (sat., 5 mL). The phases were then separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (10 mL). The combined organic fractions were washed with brine (10 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 5/95) afforded the desired 4,4-dimethyl-5-[(*S*)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-2-en-(*Z*)-ylidenemethyl]-non-1-en-5-ol 4.60b (30 mg, 16% yield) as a pale yellow oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 7.51-7.48 (m, 6H, H Ar(*o*)), 7.37-7.25 (m, 9H, H Ar(*m*) and H Ar(*p*)), 7.13 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-4), 5.95 (ddt, 1H, $J = 17.7, 10.8, 7.3$ Hz, H-2'), 5.77 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz, H-5), 5.17 (s, 1H, H-2), 5.08 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-3'(*cis*)), 5.06 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz, H-3'(*trans*)), 3.11-3.03 (m, 2H, H-1'), 2.21 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 2.19-2.08 (m, 2H, H-6), 1.71-1.30 (m, 13H, 6 CH_2 and OH), 1.11 (s, 3H, Me(C-8)), 0.98 (s, 6H, Me(C-15)), 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, Me(C-12)).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz): δ (ppm) 144.5 (C-*q*), 142.0 (C-3), 136.7 (C-2'), 128.7 (C-Ar(*o*)), 128.1 (C-5), 127.6 (C-Ar(*m*)), 126.8 (C-Ar(*p*)), 125.5 (C-2), 125.3 (C-4), 117.0 (C-3'), 86.2 (C-Ar), 82.7 (C-1), 64.4 (C-1'), 42.9 (C-15), 42.3 (C-11), 37.6 (C-8), 36.4 (CH_2),

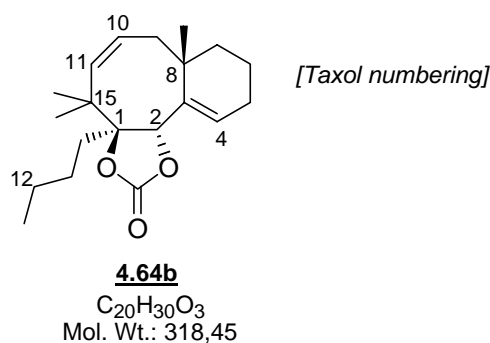
35.2 (CH₂), 34.8 (CH₂), 26.5 (Me(C-8)), 26.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 23.4 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.6 (Me(C-15)), 22.1 (Me(C-15)), 12.2 (Me(C-12)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3617, 3556, 3061, 2955, 2867, 2246, 1957, 1818, 1734, 1637, 1597, 1487, 1418, 1376, 1218, 1153, 1073.

MS (CI, NH₃): (m/z) 243 (Ph₃C⁺).

R_f 0.4 (E/PE 5/95).

Part IV

(Z)-(2*R*,6*S*,11*S*)-6-Butyl-7,7,11-trimethyl-3,5-dioxatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(15),8-dien-4-one 4.64b

Diene **4.63b** (10 mg, 30 μ mol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (2.0 mL). The mixture was thoroughly degassed three times while stirring. Second generation Grubbs' catalyst (2.6 mg, 3.0 μ mol, 10 mol%) was added and the mixture was refluxed for 1 h. After cooling, the solvent was evaporated at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (Z)-(2*R*,6*S*,11*S*)-6-butyl-7,7,11-trimethyl-3,5-dioxatricyclo[9.4.0.0^{2,6}]pentadeca-1(15),8-dien-4-one **4.64b** (6.4 mg, 69% yield) as a pale yellow oil.

The same procedure repeated with Nolan's catalyst (1.3 mg, 1.5 μ mol, 5 mol%) afforded the desired compound **4.64b** (6.6 mg, 72% yield) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 6.06 (t, 1H, J = 4.4 Hz, H-4), 5.66 (ddd, 1H, J = 11.8, 10.6, 8.1 Hz, H-10), 5.39 (s, 1H, H-2), 5.36 (d, 1H, J = 11.8 Hz, H-11), 2.58 (dd, 1H, J = 14.2, 10.6 Hz, H-9), 2.26 (dt, 1H, J = 18.7, 5.8 Hz, H-5), 2.12-1.70 (m, 8H, CH₂), 1.46 (s, 3H, Me(C-8)), 1.33 (s, 3H, Me(C-15)), 1.32-1.25 (m, 4H, CH₂), 1.18 (s, 3H, Me(C-15)), 0.93 (t, 3H, J = 7.2 Hz, Me(C-12)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 154.7 (C=O), 138.3 (C-11), 134.9 (C-3), 129.7 (C-10), 128.5 (C-4), 93.5 (C-1), 80.1 (C-2), 40.4 (C-15), 39.0 (C-8), 38.8 (C-9), 34.0 (C-7), 31.1 (CH₂), 28.8, 28.5 (Me(C-15)), 27.7 (CH₂), 24.5 (CH₂), 23.3 (CH₂), 21.8 (Me(C-8)), 18.0 (CH₂), 13.9 (Me(C-12)).

IR (film): ν (cm⁻¹) 3588, 2961, 2870, 2345, 1803, 1654, 1560, 1458, 1380, 1248.

MS (CI, NH₃): (m/z) 336 (M+NH₄⁺), 319 (M+H⁺), 258, 257.

[α]_D²⁰: + 112.5 (c 1.17, CH₂Cl₂).

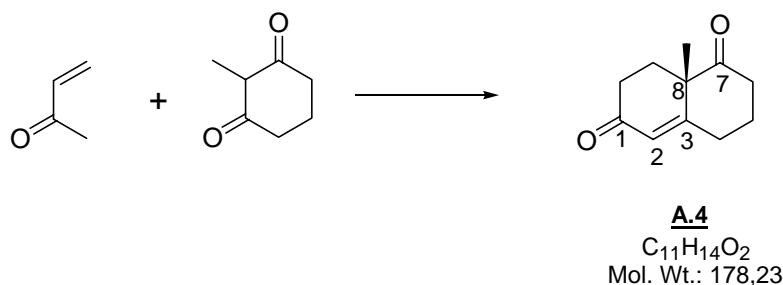
R_f 0.3 (E/PE 7/93).

HRMS Calcd for C₂₀H₃₀O₃⁺: 318.2195.

Found: 318.2206.

Annexe I

(S)-(+)-8a-Methyl-3,4,8a-tetrahydro-2H,7H-naphthalene-1,6-dione (Wieland-Miescher ketone) **A.4**²⁶



Acetic acid (50 μ L), hydroquinone (1.8 mg, 0.16 mmol, 0.02 equiv) and freshly distilled methyl vinyl ketone (2.2 g, 32 mmol, 2.0 equiv) were successively added at RT to a solution of 2-methyl-1,3-cyclohexanedione (2.0 g, 16 mmol) in distilled water (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at 75°C. It was then cooled to RT, treated with NaCl (1.63g) and diluted with ethyl acetate (6 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2*5 mL). The combined organic layers were washed twice with brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure to give the crude trione as a pale yellow oil.

The crude trione was dissolved in DMSO (16 mL) and finely ground (*L*)-proline (92.0 mg, 0.8 mmol, 0.05 equiv) was added. The mixture was stirred at RT for 6 days. The solvent was then evaporated at reduced pressure to give a dark reddish oil. Purification of the crude product by flash-chromatography (ethyl acetate/petroleum ether: 1/5 then 2/3) afforded the Wieland-Miescher ketone as a dark-orange oil. This oil was dissolved in a minimum of diethyl ether and cooled to 0°C. Then it was seeded with a few crystals of pure (*S*)-Wieland-Miescher ketone, and finally left undisturbed at -20°C overnight for recrystallization. Filtration of the crystals at reduced pressure afforded the pure (*S*)-Wieland-Miescher ketone **A.4** (1.22 g, 43% yield, 2 steps) as orange needles.

M.p. 49-50°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.86 (s, 1H, H-2), 2.80-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.53-2.44 (m, 4H, CH₂), 2.16-2.12 (m, 3H, CH₂), 1.74-1.52 (m, 1H, CH₂), 1.46 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 210.9 (C-7), 198.2 (C-1), 165.7 (C-3), 125.8 (C-2), 59.6 (C-8), 37.6, 33.6, 31.7, 29.7 (4 CH₂), 23.2 (Me), 22.9 (CH₂).

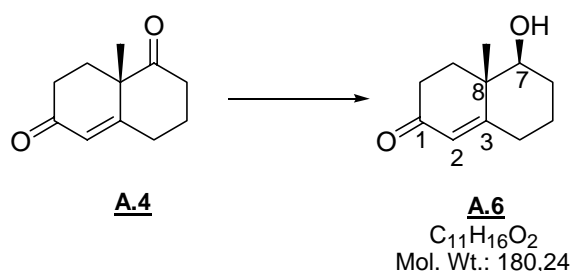
IR (CCl₄): ν (cm⁻¹) 2957, 2900, 2873, 1717, 1685, 1623, 1549, 1460, 1422, 1348, 1324, 1237, 1180, 1072.

MS (IC, NH₃): m/z 196 (M+NH₄⁺), 179 (M+H⁺).

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +93.6° (*c* 1.2, toluene). [litt. **$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$** : +100° (*c* 1.2, toluene)].

R_f 0.4 (100% E).

(4a*S*,5*S*)-5-Hydroxy-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalene-2-one A.6²⁷



A solution of the Wieland-Miescher ketone **A.4** (2.00 g, 11.2 mmol) in a 1/1 mixture methanol/dichloromethane (150 mL) was cooled to -78°C and sodium borohydride (1.91 g, 50.4 mmol, 4.50 equiv) was added. After stirring for 15 min at -78°C, the reaction was quenched by addition of acetone (50 mL) and the resulting mixture was then allowed to warm to RT. It was then diluted with dichloromethane (50 mL). Water (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3*50 mL) and the combined organic fractions were successively washed with aqueous sodium hydroxide (1M, 50 mL), water (50 mL), brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 3/2, 7/3, 8/2, 9/1 then pure diethyl ether) afforded the desired (4a*S*,5*S*)-5-hydroxy-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalene-2-one **A.6** (1.64 g, 81.3% yield) as a white solid, as a single diastereomer.

M.p. 58 °C (lit 58-59°C).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 5.72 (s, 1H, H-2), 3.36 (dd, 1H, J = 11.6, 4.0 Hz, H-7), 2.38-2.28 (m, 4H, CH₂), 2.16-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.84-1.81 (m, 3H, CH₂), 1.66-1.63 (m, 1H, CH₂), 1.36-1.33 (m, 1H, OH), 1.14 (s, 3H, Me).

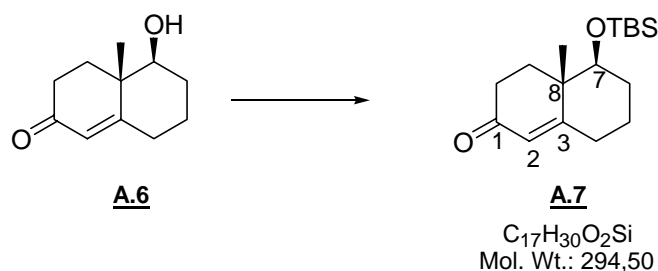
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 200.0 (C-1), 169.2 (C-3), 125.3 (C-2), 78.1 (C-7), 41.7 (C-8), 34.2 (CH₂), 33.7 (CH₂), 32.1 (CH₂), 30.2 (CH₂), 23.2 (Me), 15.3 (CH₂).

IR (CCl₄): ν (cm⁻¹) 3419, 2942, 2865, 2242, 1734, 1652, 1616, 1448, 1431, 1327, 1274, 1233, 1181, 1136, 1034, 1056, 1017, 1002.

MS (IC, NH₃): m/z 198 (M+NH₄⁺), 181 (M+H⁺).

R_f 0.2 (100% E).

(4a*S*,5*S*)-5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalene-2-one A.7²⁸



Imidazole (2.98 g, 43.8 mmol, 2.50 equiv) followed by TBSCl (3.96 g, 26.3 mmol, 1.50 equiv) were added to a solution of hydroxyenone **A.6** (3.16 g, 17.5 mmol) in DMF (7.5 mL). The mixture was stirred at RT for 3 days. It was then diluted with diethyl ether (5 mL) and water (40 mL) was added. The two layers were separated. The aqueous phase was then extracted with diethyl ether (2*10 mL), and the combined organic extracts were washed successively with aqueous ammonium chloride (sat., 10 mL), water (10 mL), brine (10 mL),

dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90, 30/70 then 50/50) afforded the desired (4a*S*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3*H*-naphthalene-2-one **A.7** (4.59 g, 89% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 5.77 (s, 1H, H-2), 3.37 (dd, 1H, J = 10.8, 5.2 Hz, H-7), 2.88-2.43 (m, 3.5H, CH₂), 2.21-2.17 (m, 1H, CH₂), 2.87-2.83 (m, 1H, CH₂), 1.76-1.67 (m, 3.5H, CH₂), 1.39-1.35 (m, 1H, CH₂), 1.17 (s, 3H, Me), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.1 (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

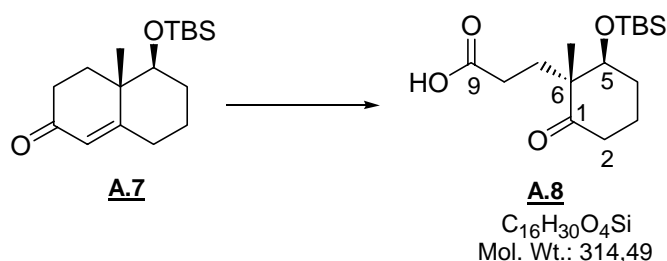
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 199.7 (C-1), 168.8 (C-3), 125.4 (C-2), 78.9 (C-7), 42.2 (C-8), 34.8, 33.9, 32.1, 30.8 (4 CH₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 23.0 (CH₂), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 15.6 (CH₃-8), -5.0 (Si(CH₃)₂).

IR (CCl₄): ν (cm⁻¹) 2951, 2896, 2858, 2291, 1683, 1621, 1550, 1471, 1463, 1450, 1432, 1420, 1389, 1373, 1345, 1324, 1251, 1233, 1215, 1184, 1102, 1078, 1004.

MS (IC, NH₃): m/z 295 (M+H⁺), 237.

R_f 0.7 (100% E).

3-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-6-oxocyclohexyl)propanoic acid **A.8**



A stream of ozone (O₃ / O₂ 10 %) was passed for 20 min over a solution of enone **A.7** (2.0 g, 6.8 mmol) in methanol (70 mL) at -78°C. The reaction was monitored by TLC. Upon completion, the solvent was evaporated at reduced pressure to give the crude 3-((1*R*,2*S*)-2-

(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-6-oxocyclohexyl)propanoic acid **A.8** (1.92 g, 90 % yield) as a colourless oil. The crude product was used for the following step without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3.0 (br d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-5), 2.38-2.03 (m, 3.5H, CH_2), 2.05-2.00 (m, 3.5H, CH_2), 1.90-1.70 (m, 4H, CH_2), 1.26 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

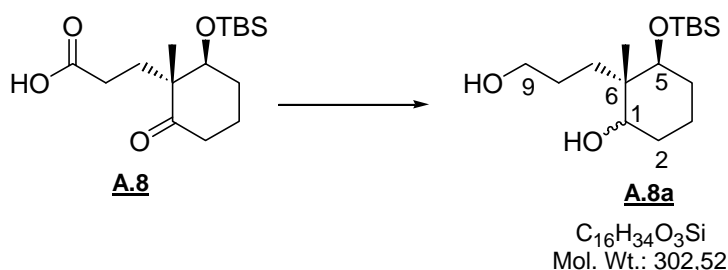
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 214.0 (C-1), 179.0 (C-9), 76.5 (C-5), 54.3 (C-6), 37.7 (C-2), 30.2, 29.0, 28.9 (3 CH_2), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.4 (CH_2), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 17.8 (Me), -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (CCl_4): ν (cm^{-1}) 2953, 2930, 2858, 1711, 1549, 1471, 1463, 1425, 1377, 1381, 1255, 1218, 1109, 1078, 1062.

MS (IC , NH_3): m/z 332 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 315 ($\text{M}+\text{H}^+$), 297, 287, 200, 183.

R_f 0.2 (E/PE 50/50).

(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-(3-hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol **A.8a**



A solution of crude keto acid **A.8** (1.92 g, 6.11 mmol) in THF (10 mL) was slowly added dropwise to a solution of LiAlH_4 (260 mg, 6.79 mmol, 1.10 equiv) in THF (10 mL) at 0°C . The mixture was then allowed to warm to RT and was stirred for 15 min. It was then cooled again at 0°C and the reaction was quenched by successive dropwise addition of water (0.8 mL), aqueous sodium hydroxide (6M, 1.0 mL) and water (2.1 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 45 min. The salts were filtered over a pad of celite. The filtrate was dried

over magnesium sulfate, filtered and the solvent was removed at reduced pressure. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired (2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-2-(3-hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol **A.8a** (1.75 g, 85% yield over two steps) as a pale yellow oil, 1:1 mixture of the two diastereomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 3.90 (m, 1H, H-1), 3.70-3.60 (m, 2H, H-9), 3.50-3.30 (m, 1H, H-5), 1.59-1.24 (m, 10H, CH₂), 0.92 (s, 3H, Me), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

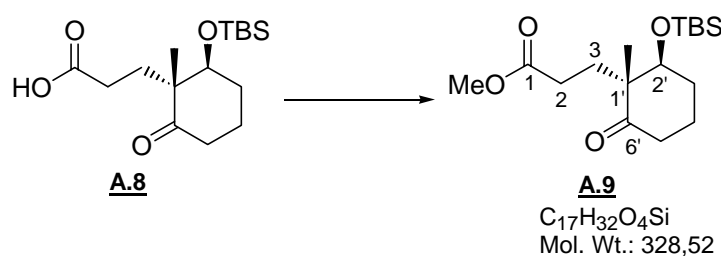
¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz): δ (ppm) 74.1 (C-5), 73.5, 73.0 (C-1), 63.6 (C-9), 32.3, 28.9, 28.8, 26.5 (4 CH₂), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.8 (CH₂), 17.9 (SiC(CH₃)₃), 15.1 (Me), -5.0 (Si(CH₃)₂).

IR (CCl₄): ν (cm⁻¹) 2928, 2856, 2289, 1549, 1470, 1253, 1217, 1103.

MS (IC, NH₃): m/z 320 (M+NH₄⁺), 303 (M+H⁺).

R_f 0.2 (100% E).

Methyl 3-[(1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-1-methyl-6-oxocyclohexyl] propionate **A.9²⁹**



The carboxylic acid **A.8** (2.46 g, 8.13 mmol) was dissolved in methanol (40 mL) and cooled to 0°C. Trimethylsilyldiazomethane (8.0 mL, 2.0 M in diethyl ether, 16 mmol, 2.0 equiv) was carefully added dropwise and the mixture was allowed to stir for 10 min at 0°C. The solvents were then removed *in vacuo*. Purification of the crude product by flash-chromatography (diethyl ether/petroleum ether: 10/90) afforded the desired methyl 3-[(1*R*,2*S*)-2-(*tert*-

butyldimethylsiloxy)-1-methyl-6-oxocyclohexyl] propionate **A.9** (612 mg, 23% yield, 47% corrected yield) and some starting material (1.26 g, 51%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 3.88-3.84 (m, 1H, H-2'), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.47-2.30 (m, 3H, CH_2), 2.23-2.01 (m, 4H, CH_2), 1.90-1.67 (m, 3H, CH_2), 1.10 (s, 3H, Me), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ (ppm) 213.8 (C-6'), 173.9 (C-1), 76.8 (C-2'), 54.3 (C-1'), 51.6 (OMe), 37.7 (C-5'), 30.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.8 (CH_2), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.4 (CH_2), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 17.8 (Me), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

R_f 0.8 (E/PE 50/50).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155; Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- ² Coulson, D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121.
- ³ Ruder, S. M.; Ronald, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 135.
- ⁴ Hernandez, O.; Chaudhary, S. K.; Cox, R. H.; Procter, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1491.
- ⁵ Dauben, W. G.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3787.
- ⁶ Parimi V.S.N. Vani, Asiya Seema Chida, Rajagopal Srinivasan, Malapaka Chandrasekharam, Ashok Kumar Singh *Synthetic Communications* **2001**, 219; Marcio C. S. de Mattos and Antonio Manzoillo Sanseverino *Synthetic Communications* **2003**, 2181.
- ⁷ Christian Petrier and Jean Louis Luche *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910.
- ⁸ Langer, P.; Freifeld, I. *Synlett* **2001**, 523.
- ⁹ Tian, S.-K.; Hong, R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9900.
- ¹⁰ Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195.
- ¹¹ Cavé, C.; Desmaële, D.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4361; d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, *3*, 459; Jung, M. E.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2113.
- ¹² Nicolaou, K. C.; Li, Y.; Uesaka, N.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Ling, T.; Govindasamy, M.; Qian, W.; Bernal, F.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2003**, *42*, 3643; Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- ¹³ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- ¹⁴ Paquette, L. A.; Liang, S.; Wang, H.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3268.
- ¹⁵ Gracia, J.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2865.
- ¹⁶ Hernandez, O.; Chaudhary, S. K.; Cox, R. H.; Procter, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1491.
- ¹⁷ Paquette, L. A.; Liang, S.; Wang, H.-L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3268.
- ¹⁸ Barma, D. K.; Bandyopadhyay, A.; Capdevila, J. H.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4755.
- ¹⁹ Trost, B. M.; Caldwell, C. G.; Murayama, E.; Heissler, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3252.
- ²⁰ Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879.
- ²¹ Hergenrother, P. J.; Hodgson, A.; Judd, A. S.; Lee, W.-C.; Martin, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3278; Bélanger, G.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 285.
- ²² Trouver la ref. Amberlyst.
- ²³ Efremov, I.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9324; Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.
- ²⁴ Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879.
- ²⁵ Lautens, M.; Colucci, J. T.; Hiebert, S.; Smith, N. D.; Bouchain, G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1879.
- ²⁶ Buchschacher, P.; Fürst, A.; Gutzwiller, J. *Org. Synth.* **1990**, *7*, 368.
- ²⁷ Ward, E.; Rhee C. K.; Zoghaib, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 519.
- ²⁸ Kim, M.; Gross, R. S.; Sevestre, H.; Dunlap, N. K.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 96.

²⁹ Arasappan, A.; Chen, K. X.; Njoroge, F. G.; Parekh, T. N.; Girjavallabhan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3923.

TABLE OF CONTENTS

4,4-Dimethylnon-1-en-5-one DB16	216
2-Butyl-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxyhex-5-enenitrile 3.5	217
2-Butyl-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxyhex-5-enal DB17	218
2-Butyl-2-hydroxy-3,3-dimethylhex-5-enal DB18	219
3,3,7-Trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-8-one DB2	220
(7 <i>R</i> *,8 <i>S</i> *)-8-Benzyloxy-3,3,7-trimethyl-7-prop-2-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane DB3b	221
(7 <i>R</i> *,8 <i>S</i> *)-8-Benzyloxy-3,3,7-trimethyl-7-prop-1-ynyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecane 3.6	223
(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-Benzyloxy-2-methyl-2-prop-1-ynylcyclohexanone 3.7	224
(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *)-3-Benzyloxy-2-methyl-2-prop-1-enylcyclohexanone DB5	225
<i>N</i> -[(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,1' <i>Z</i>)-3-Benzyloxy-2-methyl-2-propenylcyclohexylidene]- <i>N'</i> -(2,4,6-triisopropylphenyl)hydrazine DB6	227
(5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *)-5-Benzyloxy-6-methyl-6-((<i>Z</i>)-propenyl)cyclohex-1-enyltrifluoromethanesulfonate 3.8	228
(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-(2-Methyl-2-propenylcyclohex-3-enyloxymethyl)benzene 3.9	229
1-Bromo-3-methylbut-2-ene 4.10	231
3,3-Dimethyloct-1-en-4-ol 4.11	232
3,3-Dimethyloct-1-en-4-one 4.12	233
2-(1,1-Dimethylallyl)-2-trimethylsiloxyhexanenitrile 4.13	234
2-(1,1-Dimethylallyl)-2-trimethylsiloxyhexanal 4.14	235
2-(1,1-Dimethylallyl)-2-hydroxyhexanal 4.15	236
Methyl (2-ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetate 4.18	237
(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)acetaldehyde 4.17	238
1-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-ol 4.19	239
1-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylpent-4-en-2-one 4.16	240
2-Ethyl-5,5-dimethyl-4-oxo-2-(2-trimethylsiloxyethoxy)hept-6-enenitrile 4.20	241
2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-3,3-dimethyl-2-trimethylsiloxy-pent-4-enenitrile 4.24	242
2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylpent-4-enenitrile 4.22	243
2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-trimethyl-siloxy-3,3-dimethyl-pent-4-enal 4.23	245
2-(2-Ethyl[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethylpent-4-enal 4.24	246
(1' <i>S</i>)-3-(1-Methyl-2-oxocyclohexyl)methyl propionate 4.26	247
(2 <i>S</i>)-2-(3-Hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol 4.29	248
(2 <i>S</i>)-2-Methyl-2-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohexanol 4.29A	249

(2 <i>S</i>)-2-Methyl-2-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohexanone 4.30	250
(6 <i>S</i>)-6-Methyl-6-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohex-1-yltrifluoromethanesulfonate 4.36	251
(1' <i>S</i>)-Triisopropyl[3-(1-methyl-2-trimethylstannanyl)cyclohex-2-enyl]propoxy]silane 4.39	252
(1' <i>S</i>)-[3-(2-Bromo-1-methyl-cyclohex-2-enyl)propoxy]triisopropylsilane 4.42	253
(2 <i>S</i>)-2-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-2-methylcyclohexanol 4.29B	255
(2 <i>S</i>)-2-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-2-methylcyclohexanone 4.31	256
(6 <i>S</i>)-6-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-6-methylcyclohex-1-enyltrifluoromethanesulfonate 4.38	257
(6 <i>S</i>){6-[3-(4-Methoxybenzyloxy)propyl]-6-methylcyclohex-1-nyl} trimethylstannane 4.41	259
(1' <i>S</i>)-1-[3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxymethyl]-4-methoxybenzene 4.44	260
(2 <i>S</i>)-2-Methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanol 4.29C	261
(2 <i>S</i>)-2-Methyl-2-(3-trityloxypropyl)cyclohexanone 4.32	262
(6 <i>S</i>)-6-Methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate 4.37	263
(6 <i>S</i>)-Trimethyl[6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]stannane 4.40	264
(6 <i>S</i>)-[6-Methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]bromide 4.43	265
(1' <i>S</i>)-3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propan-1-ol 4.45	267
(1' <i>S</i>)-3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propyl dimethylthiocarbamate 4.47	268
(1' <i>S</i>)-[3-(2-Bromo-1-methylcyclohex-2-enyl)propoxy]triethylsilane 4.46	269
2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-triisopropylsiloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-2-trimethyl silanyloxyhexan-1-ol 4.48	271
(1' <i>S</i>)-Triisopropyl-[3-(1-methylcyclohex-2-enyl)propoxy]silane 4.49	271
4-(1-Hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-3,3-dimethyloct-1-en-4-ol 4.50A	272
2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-2-trimethyl siloxyhexan-1-ol 4.52	274
(6 <i>S</i>)-6-Methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-ene 4.53	274
4-Hydroxy-3,3-dimethylnon-1-en-5-one 4.58	275
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl] hexane-1,2-diol 4.56a	277
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl] hexane-1,2-diol 4.56b	278
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl) cyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.61a	282
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl) cyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.61b	283
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6 <i>S</i>)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclo hex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.62a	284

(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-Butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-5-[(6 <i>S</i>)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl]-[1,3]dioxolan-2-one 4.62b	285
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((6 <i>S</i>)-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-[1,3] dioxolan-2-one 4.63a	288
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((6 <i>S</i>)-6-Allyl-6-methylcyclohex-1-enyl)-4-butyl-4-(1,1-dimethylallyl)-[1,3] dioxolan-2-one 4.63b	289
3,3-Dimethyl-4- {[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-triethylsilanyloxypropyl)cyclohex-1-enyl] trimethyl siloxy methyl} oct-1-en-4-ol 4.54	290
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(<i>S</i>)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl] hexane-1,2-diol 4.57a	292
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(1,1-Dimethylallyl)-1-[(<i>S</i>)-6-(3-hydroxypropyl)-6-methylcyclohex-1-enyl] hexane-1,2-diol 4.57b	294
2-Butyl-3,3-dimethyl-1-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]-2-trimethyl siloxyhex-5-en-1-ol 4.59	296
2-Butyl-3,3-dimethyl-1-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]hex-5-ene-1,2-diol 4.59a	297
2-Butyl-3,3-dimethyl-1-[(6 <i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-1-enyl]hex-5-ene-1,2-diol 4.59b	298
4,4-Dimethyl-5-[(<i>S</i>)-6-methyl-6-(3-trityloxypropyl)cyclohex-2-en-(<i>Z</i>)-ylidenemethyl] -non-1-en-5-ol 4.60b	299
(<i>Z</i>)-(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-6-Butyl-7,7,11-trimethyl-3,5-dioxatricyclo[9.4.0.0 ^{2,6}]pentadeca-1(15),8-dien-4-one 4.64b	301
(<i>S</i>)-(+)-8a-Methyl-3,4,8,8a-tetrahydro-2 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -naphthalene-1,6-dione (Wieland-Miescher ketone) A.4	303
(4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-Hydroxy-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3 <i>H</i> -naphthalene-2-one A.6	304
(4a <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-4a-methyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-3 <i>H</i> -naphthalene-2-one A.7	305
3-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-1-methyl-6-oxocyclohexyl)propanoic acid A.8	306
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -Butyldimethylsiloxy)-2-(3-hydroxypropyl)-2-methylcyclohexanol A.8a	307
Methyl 3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(<i>tert</i> -butyldimethylsiloxy)-1-methyl-6-oxocyclohexyl] propionate A.9	308

Approches de synthèse du tricycle ABC du taxol

Résumé

Le taxol est un composé découvert en 1965 à partir d'un extrait d'if du Pacifique (*Taxus Brevifolia* Nutt.). Son mode d'action original et inconnu au moment de sa découverte a fait de cette molécule une référence en matière de traitement anti-cancéreux. La présence de nombreuses fonctionnalités oxygénées, le nombre élevé de centres asymétriques et surtout sa structure tétracyclique comportant de plus un cycle à huit chaînons ont suscité l'intérêt des chercheurs depuis sa publication.

Découverte dans les années 1970, la réaction de métathèse cyclisante des oléfines est un outil synthétique extrêmement puissant permettant la préparation de cycles de diverses tailles. Cette étude envisage l'utilisation de cette réaction pour préparer le cycle à huit chaînons du taxol.

La première rétrosynthèse étudiée se fonde sur la fermeture du cycle B à huit chaînons par une réaction de métathèse cyclisante entre les carbones C9 et C10. La première étape de ce travail est consacrée à la préparation des précurseurs de métathèse. Un travail d'optimisation des conditions ne nous a cependant pas permis d'obtenir les diènes souhaités, par réaction de Shapiro ou de Nozaki-Hiyama-Kishi.

Une nouvelle stratégie est ensuite étudiée : la fermeture du cycle B s'envisage cette fois-ci entre les carbones C10 et C11. Le diène souhaité serait obtenu par une réaction d'addition nucléophile entre le précurseur linéaire du cycle A et le cycle C.

Ces deux précurseurs sont tout d'abord préparés par des méthodes rapides, simples et efficaces, donnant accès à des composés énantiomériquement purs. Les réactions d'additions nucléophiles sont ensuite étudiées. Une optimisation des paramètres permet d'obtenir le composé souhaité sous la forme d'un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères, qui sont séparés à l'étape suivante. L'étude des figures de diffraction aux rayons X de ces deux composés permet d'attribuer la configuration relative de chaque centre asymétrique.

Les composés obtenus sont ensuite transformés en quelques étapes en précurseurs de métathèse. Le diastéréoisomère comportant la mauvaise stéréochimie pour la sythèse du taxol se dégrade en présence du catalyseur de métathèse. En revanche, le diastéréoisomère comportant la bonne stéréochimie pour la sythèse du taxol cyclise en quelques heures en présence de catalyseur de Grubbs II pour donner le cyclooctène *cis*. De plus, en présence de catalyseur de Grubbs I, l'obtention d'un mélange des cyclooctènes *cis* et *trans* est mise en évidence.

Enfin, une étude menée en annexe démontre la possibilité d'introduire la fonctionnalité oxygénée manquante sur le cycle C en utilisant comme produit de départ la cétone de Wieland-Miescher.

Mots-clés : Synthèse totale, taxol, produit naturel, métathèse cyclisante, cyclooctènes *cis/trans*, hydrazones, dégradation de Barton, échange halogène-métal, anion lithié vinylique, réaction de Grieco.